

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD - LYON 1

U. E. R. DE MÉDECINE GRANGE-BLANCHE

Année 1980 - N. 453

●

LA LEUCÉMIE MYELOIDE CHRONIQUE DE L'ENFANT

A propos de 8 observations

●

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 17 novembre 1980

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Patrick IMBERT

né le 24 juin 1956

à Chambéry (Savoie)

Ancien Élève de l'École du Service de Santé des Armées de Lyon



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554207_0032

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD - LYON 1
U. E. R. DE MÉDECINE GRANGE-BLANCHE

Année 1980 - N. 453

●

LA LEUCÉMIE MYELOIDE CHRONIQUE DE L'ENFANT

A propos de 8 observations

●

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 17 novembre 1980

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Patrick IMBERT

né le 24 juin 1956

à Chambéry (Savoie)

Ancien Élève de l'École du Service de Santé des Armées de Lyon

UNIVERSITÄT CLAUDE BERNARD - LYON
U. E. N. DES MÉTIERS D'ARTS ET MÉTIERS

LA LECTURE DES ÉCRITS DE L'ÉPIQUE



Épique Classique - 1771
Le premier volume de la collection
est dédié au Roi de France et de Navarre

1771

Épique Classique
U. E. N. DES MÉTIERS D'ARTS ET MÉTIERS
à Leiden, Hollande

Acquis par la Bibliothèque de l'Université de Leiden

Liste des président et vice-présidents de l'Université CLAUDE-BERNARD

Président de l'Université : Pr D. GERMAIN

Vice-Président : Pr M. DUFAY

Deuxième vice-Président : Mr J.C. DUPLAN

Troisième vice-Président : Mle A. ECHALON

Secrétaire Général : M. RAMBAUD

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITE

MEDECINE : GRANGE-BLANCHE : Directeur : Mr le Professeur P. ZECH

ALEXIS-CARREL : Directeur : Mr le Professeur R. MORNEX

LYON-SUD : Directeur : Mr le Professeur J. NORMAND

LYON-NORD : Directeur : Mr le Docteur Y. MINAIRE (M.C.A.)

BIOLOGIE HUMAINE : Directeur : Mr le Docteur J.P. REVILLARD (M.C.A.)

TECHNIQUE DE READAPTATION : Directeur : Mr le Professeur A. MORGON

SCIENCES PHARMACEUTIQUES : Directeur : Mr le Professeur C.A. BIZOLLON

SCIENCES ODONTOLOGIQUES : Directeur : Mr le Professeur J. PARRET

INSTITUT REGIONAL D'EDUCATION PHYSIQUE ET SPORTIVE :

Président du Conseil d'U.E.R. : Mr le Docteur J.J. COMTET (M.C.A.)

MATHEMATIQUES : Directeur : Mr le Professeur P. PICARD

PHYSIQUE : Directeur : Mr le Professeur J. DELMAU

CHIMIE ET BIOCHIMIE : Directeur : Mme A. VARAGNAT

SCIENCES DE LA NATURE : Directeur : Mr le Professeur Y. LEMOIGNE

SCIENCES PHYSIOLOGIQUES : Directeur : Mle le Professeur J.F. WORBE

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE N° 1 : Directeur : Mr le Professeur M.A. VILLE

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE N° 2 : Directeur : M.J. GALLET (Directeur ENSAM)

PHYSIQUE NUCLEAIRE : Directeur : Mr le Professeur GUSAKOW

MECANIQUE : Directeur : Mle le Professeur G. COMTE-BELLOT

OBSERVATOIRE : Directeur : M.G. MONNET (Astronome)

U.E.R. FACULTE DE MEDECINE GRANGE-BLANCHE

Composition du Jury

MM. Professeur GILLY R.

Professeur VIALA J.J.

Professeur Agrégé PHILIPPE N.

Professeur FREYCON F.

A MA FAMILLE

Mes parents,

C'est dans le climat chaleureux de contacts et d'ouverture que mon attrait pour la Médecine a mûri.

Mes frère et soeurs,

Christine et Marie-Hélène,
Emmanuel,

Tous m'ont beaucoup aidé par leur soutien moral tout au long de mes études et de ma thèse. Je les en remercie et leur témoigne toute mon affection.

A MA FEMME, Isabelle,

Avec quelle patience et quel dévouement a-t-elle renoncé avec et pour moi, aux nombreuses distractions qui se sont présentées, sans compter son aide efficace et ses encouragements tout au long de ce travail.

Je peux enfin lui annoncer que c'est fini... pour moi, car c'est maintenant à son tour d'attaquer sa thèse !!

A TOUS MES AMIS.

Au PROFESSEUR R. GILLY,

qui nous a fait l'honneur de présider cette thèse ;
Son extrême gentillesse et la qualité de son enseignement
ont rendu notre stage à la fois très enrichissant et très agréable.
Qu'il reçoive ici l'expression de notre gratitude et de notre
profond respect.

Au PROFESSEUR VIALA,

qui a accepté de participer à ce jury.
Qu'il trouve ici l'expression de nos sincères remerciements.

Au PROFESSEUR AGREGÉ PHILIPPE,

qui a bien voulu compter parmi nos juges.
Tout au long de ce travail, nous avons pu apprécier sa grande disponibilité et ses excellents conseils, qui nous ont été d'un grand secours.
Qu'il trouve ici l'expression de notre vive reconnaissance et de nos remerciements.

Au PROFESSEUR FREYCON,

qui nous a inspiré cette thèse :
C'est dans son Service, où nous avons effectué notre premier choix d'Interne, que nous avons appris à aimer la Pédiatrie.
Il nous a accompagné avec beaucoup de gentillesse pendant la progression de ce travail.
Nous sommes heureux de pouvoir ici lui témoigner notre grande reconnaissance et nos sentiments respectueux.

Aux Docteurs COIFFIER, FRAISSE, SOULIER,

qui nous ont aidé dans la compréhension de cette maladie complexe avec beaucoup de patience et de gentillesse.

Qu'ils trouvent ici l'expression de nos sincères remerciements.

Aux Assistants et Adjointes des Services de Pédiatrie
des Hôpitaux de BELLEVUE et SAINTE EUGENIE, en particulier :

Mademoiselle DUTRUGE, Messieurs TEYSSIER et LANGUE,

pour leur enseignement et leur disponibilité.
Nous voulons leur exprimer ici notre sincère reconnaissance
et notre joie d'avoir travaillé avec eux.

A tous les Chefs des Services où nous sommes passé pendant
notre externat, en particulier,

Le Professeur Agrégé LEVRAT,
Le Docteur PRADON,
Le médecin Chef LESBRE,

A tous nos Maîtres et Enseignants,

Aux Médecin Général Inspecteur THALABARD, Commandant de l'Ecole
du Service de Santé des Armées de Lyon,

A son Adjoint, le Médecin en Chef MUREAU.

INTRODUCTION

Nous avons colligé 8 observations de LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE (L.M.C.) de l'enfant, provenant des Services de Pédiatrie des C. H. U. de LYON et SAINT-ETIENNE, de 1972 à 1979 :

2 observations sont issues de l'Hôpital BELLEVUE de SAINT-ETIENNE,
(Pr FREYCON, Dr ~~POULLAUD~~)

2 observations proviennent de l'Hôpital DEBROUSSE à LYON,
(Pr LARBRE, Pr HERMIER, Dr ~~SOUILLER~~)

4 observations sont issues de l'Hôpital EDOUARD-HERRIOT à LYON,
(Pr FRANCOIS, Pr MONNET, Pr Agrégé PHILIPPE).

Après avoir présenté ces 8 cas, nous étudierons dans la littérature, la L.M.C. en essayant de dégager ce qui est propre à l'enfant ; cependant nous nous reporterons fréquemment aux études fondamentales pratiquées chez l'adulte ; la rareté de cette maladie chez l'enfant expliquant le faible nombre de publications pédiatriques.

Nous nous attacherons, après avoir envisagé la physiopathologie et le diagnostic de la L.M.C., d'une part à tenter de cerner les facteurs pronostics avec les examens essentiels pouvant témoigner d'une évolutivité, d'autre part à étudier les différents essais thérapeutiques avec en particulier, les tentatives récentes de greffe.

PREMIERE PARTIE

Chapitre I :

PRESENTATION DES 8 OBSERVATIONS

OBSERVATION n° 1

Nom : JUST... Claire
 Dossier : n° M 14801
 Service du Professeur MONNET
 Hôpital Edouard Herriot

Fillette de 4 ans sans antécédents particuliers.

CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE :

En juillet 1972, à l'occasion d'une parotidite ourlienne, est découverte une splénomégalie. Début octobre, Claire est revue pour un épisode rhinopharyngé et l'examen relève une splénomégalie importante motivant l'hospitalisation à l'hôpital de Montélimar où le premier bilan comporte :

- Une numération formule et plaquettes (NFp) montrant une inversion de formule, une discrète myélémie et surtout la présence d'éléments hyperbasophiles fortement vacuolés.

- Un myélogramme avec des éléments anormaux de type réticulosarcome.

L'enfant est donc hospitalisée à Lyon le 23.10.1972 pour suspicion de réticulose aigüe.

La rate est retrouvée à un travers de main, le foie à un demi-travers de doigt. Il n'y a pas d'adénomégalie, pas de fièvre, l'état général est bon.

LES EXAMENS BIOLOGIQUES D'ENTREE :

- La NFp met en évidence une anémie avec hyperleucocytose et myélémie.

Globules rouges (GR) : 3,7 Téra/litre (T/l)
 Hémoglobine (Hb) : 90 gramme/litre (g/l)

Globules blancs (GB) : 20,4 Giga/litre (G/l)
 Polynucléaires neutrophiles (PN) : 18
 Polynucléaires éosinophiles (PE) : 1
 Polynucléaires basophiles (PB) : 0

Cellules réticulaires : 46

Métamyélocytes : 2

Myélocytes et promyélocytes : 13

Erythroblastes : 13

Lymphocytes : 17

Monocytes : 3

Plaquettes : 400 G/l

- Le myélogramme est riche. Les éléments granuleux sont qualitativement normaux. Envahissement par des cellules réticulaires atypiques, (35 à 40 %). (Pr GERMAIN).

- Le splénogramme (Pr GERMAIN) :

Métaplasie myéloïde. Présence de cellules malignes de type réticulaire.

- Le reste du bilan comporte :

- à 52 %,
 - . un bilan de coagulation normal en dehors d'un taux de prothrombine
 - . une électrophorèse de l'hémoglobine normale,
 - . uricémie à 40 mg/l,
 - . des radiographies osseuses normales.

- Un caryotype sur moëlle est réalisé dont les résultats ne seront connus que plus tard (Pr GERMAIN).

Au total, le diagnostic préssenti de réticulosarcome est porté.

Un traitement est institué de type Lyon I "recrutement synchronisation" du 31 octobre au 6 novembre 1972 :

J ₁	= Méthotrexate : 45 mg/m ²
	Cytarabine : 210 mg/m ²
	Rubidomycine : 60 mg/m ²
J ₂	= Acide Folinique
J ₃ -J ₄ -J ₅	= Cytatabine : 210 mg/m ²
J ₆ -J ₇	= Rubidomycine : 60 mg/m ²
	Méthylglyoxal : 200 mg/m ²

Ce traitement est suivi d'une aplasie thérapeutique du 14 au 29 novembre, marquée par deux épisodes septiques :

- 1° Une pneumopathie du lobe supérieur droit bien jugulée par les antibiotiques (céphalotine et pénicilline) et gammaglobulines.

- 2° Une péritonite appendiculaire opérée le 29 novembre dont les suites sont simples.

La rate n'est plus perçue à la date du 14 novembre.

==== L'enfant est revue le 22 janvier 1973 à l'occasion d'une nouvelle hospitalisation pour une réinduction dans le cadre du protocole utilisé : l'aplasie est corrigée, on est surpris par la présence d'une thrombocytose.

- <u>NFp</u> :	GB : 4 T/l	
	Hb : 116 g/l	
	GB : 8,8 G/l	PN : 66
		PE : 4
		PB : 2
	Plaquettes : 673 G/l	

- Le myélogramme est riche avec hypermégacaryocytose et, par ailleurs, petite éosinophilie.

Un traitement de réinduction est administré le 24.01.1973 :

J₁ = Cyclophosphamide : 200 mg/m²
 Rubidomycine : 15,3 mg/m²
 Cytarabine : 15,3 mg/m²
 Asparaginase : 1000 u/kg
 Prednisone : 3 mg/kg

J₂-J₃ = Rubidomycine
 Cytarabine
 Asparaginase
 Prednisone

J₄ = Cytarabine
 Asparaginase
 Prednisone

J₅ = Asparaginase
 Prednisone

==== Nouvelle réinduction un mois après le 25.02.1973.

L'état clinique est inchangé, rate non perçue.

- La NFp confirme l'hyperplaquettose et note l'apparition d'une myélémie et basophilie :

GR : 4,2 T/l	Hb : 124 g/l
GB : 12 G/l	PN : 65
	PE : 1
	PB : 10

Myélocytes : 5

Métamyélocytes : 3

Plaquettes : 905 G/l (culminant à 1270 G/l le 29.01.1973).

- Le myélogramme a une richesse correcte. Les lignées granuleuses et érythroblastiques sont bien représentées. Hypermégacaryocytose nette avec mégacaryocytes très plaquettoènes. Présence de 8 % de cellules hyperbasophiles.

- Des examens complémentaires notent :

- . des phosphatases alcalines leucocytaires (PAL) basses à 27/400,
- . un taux d'Immunoglobulines A très bas (inférieur à 3 mg %), contrôlé à plusieurs reprises par la suite,
- . et surtout, la présence sur le caryotype de moëlle (sans dénaturation) du premier séjour d'un chromosome Ph 1 en mosaïque. Le caryotype lymphocytaire sur sang périphérique est normal.

Ce qui fait porter le diagnostic de Leucémie Myéloïde Chronique (L.M.C.) ayant débuté par une acutisation.

Le traitement de réinduction de type L A M est alors stoppé et l'enfant sort avec 6 Mercapto Purine (6 MP), 1 comprimé par jour.

==== Un mois plus tard, le 29.03.1973 :

L'état clinique est parfait, la L.M.C. est toujours en rémission.

Une nouvelle induction utilisant le protocole initial mais allégé est utilisé entraînant une aplasie thérapeutique :

J₁ = Méthotrexate : 14 mg/m²

J_2 = Acide folinique : 24 mg/m^2
 J_3 = Aracytine : 71 mg/m^2
 J_5 = Rubidomycine : 57 mg/m^2
 Méthylglyoxal : 200 mg/m^2

L'enfant sort ensuite avec 6 MP, 1 comprimé/jour.

==== Le 22.05.1973 :

Les examens mettent en évidence une poussée blastique, la seconde, associée à une rate à nouveau perçue.

- La NPP montre une anémie et une thrombocytose :

GR : 3,6 T/l	Hb : 106 g/l
GB : 8,4 G/l	PN : 55
	PE : 12
	PB : 3

Myélocytes : 1

Plaquettes : 1430 G/l.

- Par contre, le myélogramme est riche, comprenant les trois lignées avec une hypermégacaryocytose considérable et surtout, la présence de 25 % de cellules souches d'aspect blastique.

- Les P A L sont à 40/400.

- Le caryotype sur moëlle montre la persistance du Ph 1 sans signes en faveur d'une évolution clonale.

Donc après une rémission de 7 mois, l'enfant est à nouveau en poussée blastique et reçoit :

J_1 = Méthotrexate : 16 mg/m^2
 J_2 = Acide Folinique : 24 mg/m^2
 J_3 = Cytarabine : 71 mg/m^2

Ce traitement entraînant après une phase d'hypoplasie médullaire de trois semaines une rémission clinique et hématologique.

==== Deux mois après (11.07.1973), une nouvelle réinduction, identique à la précédente est pratiquée devant une NFp et un myélogramme en faveur d'une poussée hyperleucocytaire de la L.M.C..

Ce traitement est suivi de 2 mois de 6 MP à 1/2 comprimé/jour (25 mg).

==== Mais, le 14.09.1973, la rate est à nouveau à 2 travers de doigts.

- <u>NFp</u> :	GR : 3,2 T/l	Hb : 98 g/l
	GB : 8,9 G/l	PN : 45
		PE : 5
		PB : 7

Myélocytes : 4

Erythoblastes : 4

Cellule atypique : 1
Plaquettes : 922 G/l.

- Le myélogramme est pauvre, il existe quelques éléments granuleux, une hyperplaquettose, une petite basophilie, une éosinophilie et surtout, 30 % de blastes.

Devant cette troisième poussée blastique, survenant 4 mois après la seconde, on décide de faire du Méthotrexate 20 mg en intra-musculaire tous les 15 jours en plus du 6 MP, 1 comprimé (50 mg) un jour sur deux.

Ce traitement est interrompu du 24.09 au 31.10 à l'occasion d'un abcès pérerotulien accompagné d'un adénophlegmon de l'aîne à streptocoque bêta hémolytique, révélant une hypoplasie médullaire. On reprend le 31.10 le 6 MP à 25 mg un jour sur deux arrêtant le Méthotrexate.

==== A partir du mois de janvier 1974, la situation se dégrade :

1°. Du point de vue clinique : pâleur, diminution de l'état général, splénomégalie perçue à 2 puis 3 travers de doigt un mois plus tard.

2°. Du point de vue hématologique le 09.01.1974 :

- La NFp montre une anémie et une myélémie :

GR : 3,4 T/l	Hb : 88 g/l
GB : 12,9 G/l	PN : 37
	PE : 3
	PB : 2

Myélocytes : 7

Erythroblastes : 7

Myéloblastes : 7

- Le myélogramme est pauvre avec présence d'érythroblastes et d'éléments neutrophiles à tous les stades de maturation. Petite basophilie. Quelques amas plaquettaires mais sans mégacaryocytes. 20 % de cellules d'aspect blastique (30 % le 11.02.1974).

- La biopsie médullaire met en évidence une moëlle désorganisée et blastique évoquant une L.M.C. en voie d'acutisation (disparition de tout tissu adipeux. Nette participation de cellules blastiques atypiques. Grande rareté de cellules myéloïdes différenciées).

- Le caryotype sur moëlle du 11.02.1974 montre la persistance du Ph 1 sans anomalie surajoutée.

Le traitement est alors modifié : suppression du 6 MP et assauts mensuels :

J₁ = Méthotrexate : 15 mg/m²

J₂ = Méthotrexate : idem
Cytarabine : 50 mg/m²

==== En mars 1974, l'évolution s'accélère malgré le traitement avec diminution de l'état général, augmentation de volume de la rate et augmentation de la blastose périphérique et médullaire.

- La NFp du 11.03.1974 :

GR : 3,5 T/l Hb : 92 g/l
GB : 32,7 G/l PN : 42
 PE : 2
 PB : 2

Myélocytes: 15

Myéloblastes: 30

Métamyélocytes: 2.

- Le myélogramme est extrêmement pauvre avec de rares érythroblastes et polynucléaires, quelques lymphocytes mais 35 % de blastes.

On note la présence de kystes de lamblia dans les selles.

Le traitement comporte :

J_1 = Méthylglyoxal : 200 mg/m^2
 J_2 - J_3 = Cytarabine : 200 mg/m^2 .

Cette réinduction est reprise tous les 15 jours pour son efficacité sur la blastose périphérique.

==== Malgré cela, le 01.07.1974 :

La rate est perçue à plus d'un travers de main, atteignant le pubis et la blastose persiste.

- La NFp : GR : 3,5 T/l Hb : 8,8 g/l
 GB : 23,1 G/l PN : 35
 PE : 0
 PB : 4

Myélocytes : 4

Myéloblastes : 35

Plaquettes : 268 G/l

- Le myélogramme est identique au précédent avec 45 % de blastes.

Une nouvelle réinduction est tentée :

J_1 = Méthylglyoxal : 200 mg/m^2
 J_2 - J_3 = Cytarabine : 200 mg/m^2
 J_5 = Cytarabine : 100 mg/m^2
 Méthylglyoxal : 200 mg/m^2

Un accident neurologique survient à type de fixité du regard, aphasie, sueurs, spontanément régressif dont le bilan reste négatif (électroencéphalogramme, fond d'oeil, ponction lombaire, échographie).

Cette réinduction amène une amélioration clinique et hématologique puisque le 30.07.1974, la rate est à 2 travers de doigt et les blastoses périphérique (27 %) et médullaire (15 %) diminuent.

Mais ceci est transitoire car, malgré les réinductions tous les mois, entraînant une amélioration clinique et hématologique en quelques jours, les rechutes surviennent au bout de 10 jours aboutissant à une acutisation de plus en plus marquée.

==== Ainsi, le 13.12.1974 :

L'état général est très altéré, la rate touche le pubis, le foie est à 2 travers de doigts.

- La NFp note une anémie, une hyperleucocytose et une blastose considérables. :

GR : 2,9 T/l	Hb : 77 g/l	
GB : 466 G/l	PN : 10	
	PE : 3	
	PB : 7	
Myélocytes : 9		Myéloblastes : 60
Plaquettes : 600 G/l		Erythroblastes : 2

- Le myélogramme est à nouveau riche, avec toujours de rares érythroblastes et des éléments neutrophiles, une nette hyperbasophilie, une hyperplaquettose considérable et des leucoblastes à 80 %.

C'est alors que se déroule la phase terminale, aboutissant, après 28 mois d'évolution, au décès le 25.02.1975 dans un tableau de cachexie.

EN SOMME :

Fillette de 4 ans ayant présenté une L.M.C. d'emblée acutisée sur le mode Leucémie Aigüe Myéloblastique.

Une première rémission aboutit à la phase chronique de la maladie dont les critères sont ici tous réunis.

7 mois après le début, apparaît une seconde poussée blastique puis une troisième à 11 mois d'évolution. Les crises blastiques devenant de plus en plus rebelles à la thérapeutique pour aboutir au décès en phase d'acutisation après 28 mois d'évolution.

Il faut noter un taux d'Immunoglobulines A effondré pouvant témoigner d'un déficit isolé, mais dont l'interprétation est délicate en raison de l'âge.

DATE:	23.10.72	01.12.72	22.01.73	25.02.73	22.05.73	14.09.73	09.01.74	11.02.74	11.03.74	01.07.74	30.07.74	20.09.74	13.12.74
CLINIQUE: Rate : Autres :	1 tr. doigt Folie : 1/2 tr. doigt Pneumopathie	0 0 Péritonite appendiculaire	0 0	0 0	0 0	2 tr. doigt Abcès pré- rotulien. Adénophleg- mon	Idem Pâleur	3 tr. doigt Episode broncho- pulmonaire	Idem 0	Publie Etat gén- ral altéré	2 tr. doigt 0	Publie Folie : 2 trav. doigt Etat gén- ral altéré	Idem Idem Idem
NFP Hb (g/l) : FN : GB (G/l) PF : PB : Myélemie : Blastes : Cellules atypiques : Plaquettes (G/l) :	90 18 20,4 1 0 15 46 0 400	124 65 7,5 0 5 6 0 90	116 66 8,8 4 0 0 0 673	124 65 12,1 1 8 0 0 905	106 55 8,4 12 3 1 0 0 1430	98 45 8,9 5 7 4 0 0 1 922	88 37 12,9 3 2 7 0 7 291	112 16 11,5 1 4 0 7 2 250	92 43 32,7 2 3 17 4 30 0 0 303	88 35 23,1 0 4 4 35 0 268	86 38 27,1 0 2 13 27 0	82 22 28 5 6 2 43 5 62,4	77 10 46 0 7 9 60 0 592
MYELOGRAMME: Richesse : Composition :	- Riche Lignées bien représentées, Cellules ré- ticulées : 35 à 40 %	- Pauvre Lignées bien représentées, Pas de cellu- les atypiques	Ts riche Hyperméga- caryocytose, Pte éosinophilie	- Correcte Hyperméga- caryocytose, Cellu- les hyperbasophiles 8%	- Riche Idem Myéloblastes 25 %	- Pauvre Idem mais races élé- mentaires granu- leux. Myéloblas- tes : 30 %	- Pauvre Pas de méga- caryocytes. Myéloblas- tes : 20 %	- Pauvre Idem Myéloblas- tes : 30 %	- Ts pauvre Idem Myéloblas- tes : 35 %	- Pauvre Idem Myéloblas- tes : 45 %	- Pauvre Idem Myéloblas- tes : 15 %	- Pauvre Hiatus leucémique Myéloblas- tes : 40 %	- Riche Basophilie Hyperméga- caryocytose Myéloblas- tes : 80 %
SPLÉNOGRAMME	Métoplasie myéloïde. Cellules réticulées					BIOPSIE MEDULLAIRE	Disparition du tissu adipeux. Cellules myéloïdes rares. Nombreuses cellules blastiques						
CARYOTYPE	Phl dans 16 mitoses/24				Idem			Idem					
P. A. L.				27/400	40/400								
TRAITEMENT	Lyon I Méthotrexate Cytarabine Rubidomycine Méthylglyoxal		Réinduction : Cyclophosphamide Rubidomycine Asparaginase Prednisone	Idem pula 6 Mercapto Purine	Méthotrexate Cytarabine pula 6 M.P.	Méthotrexate + 6 M.P.	6 M.P.	Méthotrexate Cytarabine	Cytarabine Méthylglyoxal	Idem	Idem	Idem	Idem
CONCOMITANTES	Transfor- mation aigüe inau- gurale	Finaplasie thérapeu- tique. Début rémis- sion	Rémission	L.M.C. en phase chronique	2ème crise blastique	3ème crise blastique	Acutisation progressive avec crises blastiques répétées						

Tableau n° 1 : Evolution clinique de JUS. Claire

tr. = travers

OBSERVATION n° 2

Nom : CER... Pierre
 Dossier : n° Fr 14943
 Service du Pr FRANCOIS
 Hôpital Edouard Herriot

Garçon de 14 ans et 2 mois adressé le 17.10.1972 pour suspicion de leucémie myéloïde.

Il n'a pas d'antécédents familiaux ni personnels notables, en dehors d'un ulcère gastrique traité depuis l'âge de 10 ans.

A l'entrée :

L'INTERROGATOIRE :

révèle la notion d'une pâleur apparue 3 semaines avant l'hospitalisation, accompagnée d'une asthénie et d'une fièvre en clochers sans point d'appel infectieux. Deux jours avant l'hospitalisation la survenue d'une dyspepsie postprandiale avec vomissements, motive une consultation chez le médecin traitant : celui-ci fait pratiquer une NFP montrant une anémie (Hb : 95 g/l), une hyperleucocytose (92 G/l) avec "de nombreuses formes immatures granuleuses".

L'EXAMEN :

découvre une splénomégalie considérable (14 cm du rebord costal sur la ligne mammelonnaire), dépassant l'ombilic, associée à une hépatomégalie à 7 cm, sans adénomégalie palpable.

- La NFP montre :

GR : 2,4 T/l

Hb : 74 g/l

GB : 82,1 G/l

PN : 36

PE : 1

PB : 1

Myélocytes : 30

Promyélocytes : 2

Myéloblastes : 3

Métamyélocytes : 9

Myélocytes éosinophiles : 1

Lymphocytes : 7

Monocytes : 6

Plaquettes : 523 G/l. Cette thrombocytose culminera le 30.10 à 1143 G/l.

Donc hyperplaquettose s'ajoutant à l'anémie, l'hyperleucocytose et la myélémie connues.

- Le myélogramme (Pr GERMAIN): est riche, à prédominance granuleuse, surtout polynucléaires neutrophiles associés à 40-45 % de cellules souches leucoblastiques d'aspect très indifférencié, sans granulation. Très peu d'érythroblastes et de mégacaryocytes.

- Le splénogramme (Pr GERMAIN) : est riche avec nette métaplasie myéloïde, présence d'éléments de la lignée granuleuse à tous les stades. Pas de leucoblastes.

- Le caryotype (Pr GERMAIN) (sans technique de dénaturation) : montre le chromosome Ph 1 dans toutes les mitoses.

- Les P.A.L. sont effondrées à 0/400.

- La ponction lombaire et le bilan de coagulation, avec étude des fonctions plaquettaires, sont normaux.

Le diagnostic posé est celui de L.M.C. d'emblée acutisée sur le mode myéloblastique, malgré les données du myélogramme, et un traitement de type Lyon I est entrepris le 27.10. :

J ₁	= Méthotrexate : 45 mg/m ²
	Rubidomycine : 60 mg/m ²
	Cytarabine : 210 mg/m ²
J ₂	= Acide Folinique : 50 mg/m ²
J ₃ , J ₄ et J ₅	= Cytarabine (même dose)
J ₆ et J ₇	= Rubidomycine : (même dose)
	Méthylglyoxal : 200 mg/m ² .

Ce traitement est bien supporté ; en fin de traitement, la rate a diminué à 6 cm.

==== Le 13.11., soit 11 jours après l'arrêt du traitement, l'état clinique est correct, la rate n'est plus qu'à 2 cm du rebord costal. Par contre,

- La NFp montre :

Hb : 82 g/l

GB : 2,1 G/l

PN : 28

PE : 6

PB : 6

Plaquettes : 36 G/l.

- Le myélogramme est pauvre, montrant quelques érythroblastes et éléments granuleux sans blastes.

Donc aplasie thérapeutique avec pancytopénie périphérique sévère qui va se poursuivre jusqu'au 14.12. avec un maximum le 29.11., date où survient un hématome de l'avant-bras.

- La NFp ce jour est : Hb : 70 g/l
GB : 1 G/l
Plaquettes : 29 G/l.

==== Le 14.12.1972 : hospitalisation pour une paralysie faciale droite périphérique associée à des nodosités ecchymotiques douloureuses des jambes et du cuir chevelu, et de tuméfaction d'un testicule.

A l'examen, la rate a augmenté de taille, à 6 cm.

- La NFp met en évidence une pancytopenie persistante :

Hb : 92 g/l

GB : 1,8 G/l

Plaquettes : 47 G/l.

- Le myélogramme est riche avec une forte érythroblastose (50 %). Les granuleux sont présents à tous les stades ; les mégacaryocytes sont présents ; 10 à 15 % de cellules lymphoïdes, parfois limites avec un aspect leucoblastique.

- Le caryotype est inchangé.

Un nouvel assaut thérapeutique est entrepris le 20.12.1972 :

J ₁	= Asparaginase : 1000 U/kg/j
J ₂	= Asparaginase + Methotrexate : 30 mg/m ² Cytarabine : 210 mg/m ² Rubidomycine : 60 mg/m ²
J ₃	= rien
J ₄	= Acide Folinique : 50 mg/m ²
J ₅	= Cytarabine : 210 mg/m ²
J ₆ et J ₇	= rien
J ₈	= Rubidomycine : 60 mg/m ² Méthylglyoxal : 200 mg/m ² .

Une méningite blastique a été constatée à la ponction lombaire de J₄ (320 éléments ; 0,30 g/l d'Albumine) et traitée par des injections intrathécales :

J ₄	= Méthotrexate : 8 mg
J ₉	= Cytarabine : 10 mg
J ₁₁	= Methotrexate : 8 mg
J ₁₈	= Cytarabine : 10 mg

En fin de traitement, l'amélioration clinique est nette avec régression totale de la paralysie faciale, partielle de la tuméfaction testiculaire, totale des nodosités sous cutanées. De plus, rate et foie ont diminué de volume.

==== Le 10.01.1973 : apparition de douleurs sacrées sans irradiation.

L'examen retient une rate à 1 travers de doigt, un foie à 1 travers de doigt.

Les testicules ont un volume inchangé mais restent très durs.

- La NFp : Hb : 93 g/l

GB : 1,3 G/l (PN : 38)

Plaquettes : 18 G/l.

- Le myélogramme est désertique avec de rares érythroblastes, polynucléaires neutrophiles et quelques lymphocytes.

On est donc en présence d'une nouvelle aplasie thérapeutique, maximum ce jour.

==== Le 14.01.1973 : réapparition de lésions cutanées nodulaires et ecchymotiques disséminées.

L'examen clinique est par ailleurs inchangé.

Une cure de consolidation est débutée le 18.01., compte-tenu de l'aplasie :

Asparaginase : 1000 U/kg/j X 15 jours

Prednisone : 2 mg/kg/j

Méthotrexate : 1 injection intrarachidienne de 8 mg

puis

Cyclophosphamide : 400 mg/m² X 1 jour, suivi de

Cytarabine : 1 mg/kg/j X 5 jours.

==== Le 03.02.1973 : amélioration clinique notable avec testicules normaux, diminution des leucémides cutanés.

Amélioration également hématologique :

NFp : Hb : 130 g/l

GB : 8,3 G/l (PN : 36) Myélocytes : 5 Lymphocytes : 48

Plaquettes : 78 G/l. Monocytes : 11

Cette amélioration est confirmée le 14.02..

==== Mais le 21.02. : réapparaissent les tuméfactions de la face et des testicules, alors que des tuméfactions inflammatoires du 3^{ème} orteil droit et de l'index gauche évoquent une atteinte goutteuse.

==== Le 04.03.1973 : les tuméfactions leucémiques ont encore augmenté, la paralysie faciale réapparaît à gauche alors que le foie et la rate sont identiques.

- La NFp : Hb : 120 g/l

GB : 3,6 G/l PN : 53 PE : 0 PB : 1

Myélocytes : 3 Lymphocytes : 21 Monocytes : 22

Plaquettes : 38 G/l.

Un traitement de type recrutement-synchronisation, identique au traitement d'attaque initial, est mis en route, suivi d'Asparaginase 1000 U/kg/j pendant 15 jours.

Les lésions cutanées et testiculaires diminuent mais la paralysie faciale demeure inchangée.

==== Le 22.03. : herpès de l'oeil gauche avec hémorragie chorioretinienne au fond d'oeil (FO).

- La NFp : Hb : 80 g/l

GB : 1,1 G/l

Plaquettes : 6 G/l.

- Le myélogramme est désertique, confirmant l'aplasie thérapeutique.

==== Le 12.04. : est débuté un traitement au 6 Mercaptopurine (6 MP) à 2 cps/j, puis diminué à 1 cp/j.

==== Le 02.07.1973 : Nouvelle hospitalisation où, malgré un bon état général, on trouve des leucémides sur la jambe gauche, des testicules augmentés de volume, une rate à 1 travers de doigt alors que la paralysie faciale a partiellement régressé.

- La NFp : Hb : 126 g/l

GB : 4,1 G/l

PN : 40

PE : 4

PB : 0

Lymphocytes : 42

Monocytes : 14

Plaquettes : 78 G/l.

- Le myélogramme est riche, présentant des granuleux à tous les stades, 10 % de myéloblastes. Erythroblastes et mégacaryocytes sont bien représentés.

On entreprend un traitement de réinduction :

J₁ = Rubidomycine : 30 mg/m²

J₂ = Cytarabine : 30 mg/m²

J₃ = Rubidomycine : 30 mg/m²

et 2 P.L. avec injections intrarachidiennes de Methotrexate 13 mg et également 5 séances de cobalthothérapie testiculaire.

==== Le 20.08. :

Malgré le traitement, les leucémides se sont progressivement étendus aux deux membres inférieurs, à la région prétragienne gauche. Une tuméfaction des os propres du nez est apparue, et la paralysie faciale persiste.

En revanche, le foie et la rate ne sont pas augmentés de volume et la taille des testicules est redevenue normale.

- La NFp : Hb : 138 g/l

GB : 5,8 G/l

PN : 6

PE : 1

PB : 0

Plaquettes : 130 G/l.

- Le myélogramme est de richesse et composition identiques au précédent.
- Le FO montre une turgescence des bords papillaires sans hémorragie.
- La PL met en évidence une méningite blastique :
Albumine : 0,30 g/l, 740 éléments leucoblastiques/mm³.

Un traitement est entrepris :

Caryolysine : 0,1 mg/kg/j pendant 8 jours
5 injections intrarachidiennes de Méthotrexate et Cytarabine.

Il permet de faire régresser les leucémides et normaliser la PL.

==== Le 29.08. : est repris le 6 MP : 2 cp/j.

==== Le 11.09. : l'enfant arrive dans un tableau de pancytopenie périphérique avec pâleur extrême, purpura cutanéomuqueux, fièvre à 39°. Ni la rate ni le foie ne sont perçus.

- La NFp : Hb : 36 g/l
GB : 1 G/l
Plaquettes : 7 G/l.

L'état neurologique est inquiétant avec des céphalées violentes, l'apparition de troubles de conscience allant jusqu'au coma, et d'une hémiplégie gauche.

- La PL est normale, mais l'électroencéphalogramme révèle un hypovoltage avec hyporéactivité prédominant à droite.

Le décès survient le 17.09.1973, au bout de 11 mois d'évolution.

EN SOMME :

Il s'agit d'une L.M.C. d'emblée acutisée avec chromosome Ph 1 chez un garçon de 14 ans.

Bien que le tableau hématologique initial sur la NFp soit en faveur d'une acutisation myéloblastique (myélémie, faible lymphocytose, thrombocytose), l'aspect des leucoblastes sur les premiers myélogrammes, les manifestations cliniques répétées, en particulier les méningites à rechute, les leucémides cutanées, l'atteinte testiculaire, sont en faveur d'une évolution lymphoblastique.

Après une 1^{ère} rémission de 2 mois, l'enfant a présenté 3 rechutes essentiellement cliniques à 2, 4, 5 et 9 mois d'évolution.

La phase terminale a été annoncée par une pancytopenie périphérique sévère, aboutissant au décès à 11 mois d'évolution.

Au total, cette observation de Leucémie Aïgue Myéloblastique d'évolution atypique est rattachée à la L.M.C. par la présence du chromosome Ph 1 au caryotype sur moëlle. Plus que pour l'observation précédente, le problème de sa classification est de résolution délicate.

DATE	14.10.72	14.12.72	14.01.73	04.03.73	22.03.73	12.04.73	02.07.73	20.08.73	11.09.73
CLINIQUE Rate : Autres :	14 cm Foie : 7 cm Asthénie, Fièvre	6 cm Paralysie faciale droite. Nodosité des jambes et cuir chevelu. Tumeur testicules	1 travers doigt Foie : 1 travers de doigt Douleurs sacrées	Idem. Idem Testicules durs, leucémides cutanées, paralysie faciale gauche	Herpès oeil droit Hémorragie chorio-rétinienne		1 travers doigt Leucémides cutanées Taille des deux testicules augmentée	0 Extension des Leucémides	0 pâleur, fièvre, purpura. Coma avec Hémiplegie
NFP Hb (g/l) : PN : GB (G/l) PE : PB : Myélie : Blastose : Plaquettes (G/l) :	74 36 82,1 1 1 42 3 523	92 1,8 0 0 47	93 38 1,3 0 0 0 18	120 53 3,6 0 1 0 38	80 42 1,1 0 0 6	88 42 4 0 1 57	126 40 4,1 4 0 78	138 6 5,8 1 0 130	36 1 7
MYELOGRAMME Richesse : Composition :	- Riche Granuleuse 40 à 45% de leucoblastes d'aspect indéfini. renchés.	- Riche. Forte érythroblastose 50 %, granuleux à tous les stades; 10 à 15% de cellules lymphoïdes d'aspect blastique	- Désertique Rares érythroblastos et polynucéaires neutrophiles, Quelques lymphocytes			- Désertique	- Riche Granuleuse à tous les stades. 10% Myéloblastes Erythroblastos & Mégacaryocytes bien représentés	Idem	
CARYOTYPE	Ph 1 +	Idem						PL : méningite blastique	PL : normale
AUTRES EXAMENS	Splénogramme : riche, myéloïde, pas de blastos. P.A.L. : 0/400	PL : Ménigite blastique							
TRAITEMENT	Lyon I Méthotrexate Cytarabine Rubidomycine Méthylglyoxal	Lyon I + Asparaginase Méthotrexate + Cytarabine intrarachidien	Asparaginase + Prednisone puis Méthotrexate, puis Cytarabine	Lyon I + Asparaginase		6 Mercapto Purine	Rubidomycine Cytarabine Méthotrexate intrarachidien Irradiation testiculaire	Caryolysine Méthotrexate Cytarabine Intrarachidiens Puis 6 Mercapto Purine	
COMMENTAIRES	Acutisation inaugurale 1° rémission	1° rechute clinique	2° rémission	2° rechute clinique	Aplasie médullaire avec pancytopenie périphérique		3° rechute clinique	Phase terminale	

Tableau n° 2 : Evolution clinique de CFR. Pierre

OBSERVATION n° 3

Nom : FAL... Gaëtan
 Dossier : n° M 17002
 Service du Pr MONNET
 Hôpital Edouard Herriot (Lyon)

Garçon de 13 ans, hospitalisé le 21.12.1973 pour une splénomégalie découverte à l'occasion d'une asthénie et d'un état subfébrile évoluant depuis 15 jours.

Pas d'antécédents familiaux ni personnels notables.

En octobre 1973, Gaëtan a consulté pour une bronchite, l'examen abdominal n'ayant alors pas révélé d'anomalie.

A l'entrée :

L'EXAMEN :

retrouve une énorme splénomégalie de 19 cm, dépassant la ligne médiane et atteignant le pubis. Pas de foie ni adénopathies palpables.

LES EXAMENS BIOLOGIQUES :

mettent en évidence :

- NFp : une anémie, une hyperleucocytose avec myélémie et basophilie, une thrombocytose.

GR : 3,5 T/l

Hb : 100 g/l

GB : 50 G/l

PN : 40

PE : 9

PB : 15

Lymphocytes : 10

Monocytes : 4

Promyélocytes : 3

N : 3

Myéloblastes : 7

Myélocytes : 7 E : 3

Présence d'Erythroblastes

B : 1

Métamyélocytes : 7

Plaquettes : 570 G/l.

- Le myélogramme (Pr GERMAIN) montre une moëlle de richesse moyenne,

composée d'éléments granuleux aux différents stades de maturation mais augmentation des myéloblastes ; Basophilie augmentée à 15 % ; Eosinophilie à 10 % ; Mégacaryocytes présents.

- Le caryotype (Pr GERMAIN) : confirme le diagnostic de L.M.C. en mettant en évidence le chromosome Ph 1 au niveau de la plupart des mitoses médullaires.

A noter par ailleurs la présence de plusieurs mitoses hypodiploïdes sans autre signe de précutisation ; mais il faut noter que les techniques de Banding n'ont pas été pratiquées.

- Les P.A.L. : sont abaissées à 24/400.
- La vitamine B 12 sérique est augmentée à 3850 pg/ml.
- Le bilan de coagulation est normal.

En cours d'hospitalisation survient un épisode grippal à adénovirus.

On décide alors d'une radiothérapie splénique en raison du risque de rupture. Gaëtan reçoit du 10.01.1974 au 07.02.1974, 625 rads à raison de 3 séances par semaine de 50 rads chacune.

Ce traitement amène une régression nette du volume splénique (3 cm le 12.02.), et doit être arrêté devant l'apparition d'une discrète leucopénie, maximum le 12.02. (2,8 G/l).

Donc une rémission est obtenue, de bonne qualité apparemment, mais qui sera de courte durée :

==== La splénomégalie réapparaît, 2 travers de doigt le 19.02. puis 3 travers de doigt le 26.03, date à laquelle est pratiqué un bilan :

- NFp : normale en dehors d'une hyperplaquettose,
- P.A.L. : légèrement abaissées (78/400),
- Myélogramme : riche, essentiellement granuleux,

- Une biopsie médullaire (Pr BRYON) : montre une moëlle très riche, hyperplasique, composée surtout d'éléments granuleux neutrophiles, une petite participation éosinophile, et une très importante hyperplasie mégacaryocytaire. Absence de tissu adipeux, fibrose réticulinique discrètement augmentée.

On institue ce jour un traitement à base d'hydroxyurée : 10 mg/kg/j, soit 3/4 cp/j.

==== Devant la constatation d'une splénomégalie s'aggravant à 16 cm, malgré un état général conservé, l'enfant est hospitalisé le 11.07.1974 :

- La NFp : montre une anémie, une myélémie et une blastose modérées.

GR : 2,6 T/l

Hb : 90 g/l

GB : 9,5 G/l

PN : 5

PE : 3

PB : 10

Promyélocytes : 1

N : 5

Myélocytes : E : 1

B : 3

Plaquettes : 234 G/l.

Leucoblastes : 17

Erythroblastes : 4

- Le myélogramme est très pauvre ; les éléments neutrophiles sont aux différents stades de maturation. On note des éléments blastiques (10 à 20 %).

- Le caryotype demeure inchangé.

- La biopsie médullaire emporte le diagnostic de crise blastique inaugurale de métamorphose, montrant :

Moëlle hétérogène : zones hypoplasiques contrastant avec des zones hypercellulaires,

20 à 30 % de myéloblastes en îlots,

Fibrose hétérogène, hyperostéose, hypersidérose macrophagique discrète au Perls.

Une polychimiothérapie est commencée le 11.07. :

J₁ à J₇ = Asparaginase : 500 U/kg

J₈ = Asparaginase + Vincristine : 1,4 mg/m²

J₁₂ à J₁₆ = Cytarabine : 65 mg/m².

Elle entraîne une aplasie maximum le 05.08., nécessitant des transfusions et marquée par deux épisodes fébriles dont une angine.

La rate diminue notablement de volume, mais déborde cependant légèrement le rebord costal.

==== Mais dès le 26.08., réapparaissent la splénomégalie (11 cm) qui dépasse rapidement l'omblic, et la blastose périphérique.

- La NFp montre la persistance de la phase aplasique :

GR : 3,2 T/l

Hb : 115 g/l

GB : 2,8 G/l

PN : 25

PE : 1

PB : 8

Myélocytes : 4

Métamyélocytes : 2

Cellules atypiques : 6

Plaquettes : 434 G/l.

Blastes : 24

- Le myélogramme est très pauvre : éléments granuleux aux différents stades de maturation mais le plus souvent immatures.

On diffère de 21 jours la chimiothérapie devant la persistance de la phase

Le traitement entraîne rapidement une diminution marquée de la rate dès le 19.11., une disparition de la cruralgie avec régression des géodes en 8 jours, et sur le plan hématologique, une leucopénie à 3,4 G/l avec régression de la blastose (5 %).

Cette leucopénie persiste jusqu'au 15.12.1974, où à l'occasion d'une bronchite due au virus grippal A, une 3^{ème} rechute blastique est évidente :

A l'examen, la rate est à 7 cm ; on note la réapparition des douleurs des deux membres inférieurs accompagnées à la radiographie de géodes et de densification du bassin et de l'extrémité supérieure des deux fémurs.

- La <u>NFp</u> : GR : 2,5 T/l	Hb : 66 g/l	
GB : 6 G/l	PN : 25	
	PE : 0	Blastes : 51
	PB : 3	Erythroblastes : 5
Plaquettes : 230 G/l.		

Le même traitement est repris (Cytarabine : 70 mg/m²/j X 5 jours), ayant pour effet une diminution de la rate à 3 travers de doigt.

L'enfant sort avec le traitement suivant :

Cytarabine : 70 mg/m², 1 fois par semaine + cures de Cytarabine X 5 jours toutes les 3 à 4 semaines.

La rémission ne dépasse pas 1 mois puisque :

==== Le 20.01.1975 : l'état général est médiocre, la rate atteint le pubis.

- La NFp : comporte toujours une blastose périphérique.

GR : 2,9 T/l	Hb : 80 g/l	
GB : 8,7 G/l	PN : 49	
	PE : 4	
	PB : 2	Blastes : 20
Myélocytes : 4		Erythroblastes : 17
Plaquettes : 317 G/l.		

- Le myélogramme reste pauvre avec présence de leucoblastes.

Un traitement de type recrutement-synchronisation à doses plus faibles est entrepris :

J ₁	= Méthotrexate : 20 mg/m ²
	Cytarabine : 95 mg/m ²
	Rubidomycine : 30 mg/m ²
J ₂	= Rubidomycine : 20 mg/m ²
	Méthylglyoxal : 100 mg/m ²
	Acide Folinique : 25 mg/m ²
J ₃ , J ₄ et J ₅	= Cytarabine : 65 mg/m ² .

Gaëtan est ainsi mis en aplasie thérapeutique dès le 29.01. nécessitant des transfusions ; le seul problème infectieux est un panaris du médius droit.

La rate, après une diminution modérée de volume, redescend rapidement au-delà de l'ombilic ; malgré un traitement de 6 MercaptoPurine (6 MP) 2,5 mg/kg/j, soit 100 mg/j, institué le 18.02., la rate continue d'augmenter pour atteindre le pubis le 04.03.1975.

==== Le 04.03.1975 : Gaëtan est réhospitalisé pour état général altéré, fièvre à 38°.

- La NFp : révèle une pancytopenie avec 15 % de blastes.
- Le bassin présente à nouveau les mêmes lésions radiologiques.

Le 6 MP est arrêté 3 jours puis repris à 50 mg/j.

==== Mais très rapidement, le 18.03., l'état général s'altère avec fièvre et douleurs osseuses, apparition d'une surdité.

Le décès survient le 06.04.1980 après une évolution de 15 mois 1/2.

EN SOMME :

Il s'agit d'une L.M.C. typique où tous les critères de diagnostic sont réunis chez ce garçon de 13 ans.

Le bilan initial comporte 4 signes de mauvais pronostic : thrombocytose 570 G/l, basophilie 15 %, fibrose réticulinique à la biopsie médullaire, blastose augmentée.

L'anomalie surajoutée au Ph 1, sur le caryotype médullaire (mitoses hypodiploïdes), doit être interprétée avec prudence étant donnée l'absence de pratique de denaturation et d'identification précise des chromosomes perdus.

L'évolution peut se résumer en 3 étapes :

- Phase chronique de durée courte (6 mois) comportant une rémission induite par la radiothérapie splénique puis Hydroxyurée.

- Métamorphose révélée d'emblée par une poussée blastique à 7 mois récidivant à 3 reprises à 8, 12 et 13 mois d'évolution, avec des rémissions partielles de plus en plus de courte durée et de plus en plus difficiles à obtenir. Elle est marquée sur le plan :

. clinique : par des signes osseux, une altération de l'état général, une splénomégalie contemporaine des poussées blastiques ;

. paraclinique : par une anémie réfractaire, la persistance d'un petit contingent blastique périphérique lors des rémissions, l'aggravation des signes à la biopsie médullaire (plages de myéloblastose, extension de la fibrose réticulinique, hypersidérose, hyperostose), alors que le caryotype 1 mois après la 1^{ère} crise blastique est inchangé.

- Phase terminale de 13 mois à 15 mois 1/2 dans un tableau de détérioration de l'état général avec hypoplasie médullaire.

DATE	21.12.73	26.03.74	11.07.74	26.08.74	27.09.74	12.11.74	16.12.74	20.01.75	04.03.75
CLINIQUE									
Rate :	19 cm	3 travers de doigt	16 cm	11 cm	au-dessus de l'ombilic	16 cm	Idem	Puble	Idem
Autres :	à 38° Infection à adénovirus.	0	0	0	0	Névralgie crurale	Etat général altéré, 0:40°, Cruralgie	Etat général médiocre	- Etat général très altéré. Bouleaux osseux, 0:40°, gué-
NFP									
Hb (g/l) :	100	120	90	115	102	98	66	80	58
PN :	40	70	50	25	43	51	25	49	22
GB (G/l) PE :	9	5,1	9,5	2,8	1	8	6	8,7	2,1
PB :	15	1	20	8	4	9	3	4	0
Myélémie :	16	5	10	6	6	9	0	4	0
Blastes :	7	1	17	24	10	12	51	20	15
Cellules atypiques :	0	0	0	6	2	3	1	0	0
Plaquettes (G/l) :	570	238	234	434	149	208	230	317	100
MYELOGRANNE									
Richesse :	- Moyenne	- Riche	- Très pauvre	- Extrém. pauvre		- Désertique		- Pauvre	
Composition :	Surtout granulocytes aux différents stades de maturation Eosinophil. 10% Basophilie 15% Nombreux mégacaryocytes	Idem + rares cellules souches 2 à 3%	Rares granulocytes à tous les stades et rares érythroblastes, quelques éosinophiles et basophiles, blastes 10 à 20%	Quelques érythroblastes et polynucléaires basophiles. Très rares éléments neutrophiles le plus souvent immatures		Quelques érythroblastes et neutrophiles. Rares cellules souches atypiques		Rares érythroblastes et leucoblastes. Quelques polynucléaires neutrophiles	
BIOPSIE DE MOELLE									
Richesse :		- Très riche	- Variable						
Composition :		Pas de tissu adipeux. Hyperplasie granuleuse. Fibrose réticulinique	20 à 30 % de myéloblastes en filôts. Fibrose hétérogène						
CARYOTYPE			Inchangé						
	Ph 1 dans la plupart des mitoses. Mitoses hypodiploïdes								
P.A.L.	24/400	78/400				31/400			
TRAITEMENT	Radiothérapie splénique	Hydroxyurée	Asparaginase Vincristine Cytarabine	Traitement différencié en raison de l'aplasie	Cytarabine	Cytarabine	Cytarabine à doses plus élevées	Méthotrexate Cytarabine Rubidomycine Méthylglyoxal	6 Mercapto Purine
COMMENTAIRES	LMC en 1ère poussée myélocytaire	1ère rémission	1ère crise blastique	2ème crise blastique	par une crise blastique		3ème crise blastique	4ème crise blastique	Phase terminale

Tableau n° 3 : Evolution clinique de FAL. Gaëtan

OBSERVATION n° 4

Nom : BRA.... Serge
 Dossier : n° Fr 17215
 Service du Pr FRANÇOIS
 Hôpital Edouard Herriot (Lyon)

Ce garçon de 9 ans est adressé le 02.12.1974 pour un syndrome myéloprolifératif découvert à l'Hôpital d'Annecy.

A l'entrée :

L'INTERROGATOIRE :

révèle des antécédents familiaux notables : grand-mère maternelle décédée d'une leucémie, grand-père paternel décédé d'un "cancer de la rate".

Il n'y a pas d'antécédent personnel particulier.

- Une numération formule sanguine, pratiquée en ville devant un tableau fébrile récidivant associé à une augmentation de volume de l'abdomen constatée par les parents, a motivé l'hospitalisation à Annecy.

- La NFp montrait :

GR : 3,23 T/l

Hb : 110 g/l

GB : 450 G/l

Blastes : 2

Myélémie : 65

A L'EXAMEN :

L'enfant est pâle ; la distension abdominale est due à une splénomégalie énorme, débordant le ligne médiane, allant jusqu'au pubis. Il n'y a pas d'hépatomégalie ni d'adénomégalie.

- La NFp :

GR : 3,2 T/l

Hb : 110 g/l

GB : 180 G/l

PN : 28

PE : 3

PB : 5

Promyélocytes : 18

Myéloblastes : 10

Myélocytes : 14

Métamyélocytes : 19

Plaquettes : 170 G/l.

- Le myélogramme est très riche avec forte hyperplasie granuleuse représentée à tous les stades, légère éosinophilie (8 %) et nombreux mégacaryocytes. (Pr GERMAIN).

- La biopsie médullaire (Pr BRYON) montre une moëlle riche et proliférative avec disparition du tissu adipeux. L'hyperplasie myéloïde prédomine sur les granuleux et les éosinophiles. Hypermégacaryocytose moyenne.

A signaler quelques zones de fibrose parcellaire modérée.

- Le caryotype sur moëlle (sans technique de dénaturation) (Pr GERMAIN), montre un chromosome Ph 1 dans la plupart des mitoses, sans signes en faveur d'une évolution monoclonale.

- P.A.L. : 2/400.

- Le bilan de coagulation est normal.

Le diagnostic de L.M.C. est donc posé et l'enfant est mis au Busulfan, 0,14 mg/kg/j jusqu'en février 1975 permettant d'obtenir une première rémission.

==== La NFp reste stable jusqu'en septembre 1975 où les GB remontent à 22,5 G/l.

Cliniquement la rate n'est pas perçue. Il s'agit donc d'une première rechute granuleuse pour laquelle le Busulfan est repris aux mêmes doses (soit 2 comprimés/jour) pendant 15 jours entraînant une deuxième rémission.

==== Durant la période octobre 1975 - Juillet 1980, Serge est traité par 2 comprimés/jour (cp/j) de Busulfan x 15 jours chaque fois que la leucocytose atteint ou dépasse 20 G/l ; il en est ainsi pour chacune des 5 rechutes survenues dans cette période :

avril 76	: GB = 22,3 G/l	: 2 ^{ème} rechute
février 77	: GB = 20 G/l	: 3 ^{ème} rechute
novembre 77	: GB = 19 G/l	: 4 ^{ème} rechute
avril 78	: GB = 20,4 G/l	: 5 ^{ème} rechute
novembre 78	: GB = 34,8 G/l	: 6 ^{ème} rechute.

Malgré la récurrence des rechutes, chacune est aussi sensible au traitement que la précédente au Busulfan, l'évolution globale est donc stable.

==== Le 28.07.1980, après 20 mois sans aucune poussée myélocytaire ni thérapeutique, une 7^{ème} rechute est mise en évidence par les examens systématiques sans aucune anomalie clinique ; la rate n'est pas perçue.

- La NFp :

Hb : 143 g/l

GB : 24,2 G/l

Myélocytes : 6

Plaquettes : 236 G/l.

- Le myélogramme est riche, avec hyperplasie des granuleux, petite augmentation des promyélocytes sans augmentation significative des cellules souches.

- Le caryotype sur lymphocytes est normal.

- P.A.L. : 14/400.

Le traitement n'est repris que le 21.08.1980 après un complément du bilan comprenant :

- l'examen clinique : la rate n'est toujours pas perçue.

- NF : Hb : 147 g/l

GB : 36 G/l

PN : 42

PE : 3

PB : 3

Promyélocytes : 1

Myélocytes : 17

Métamyélocytes : 11

- Biopsie médullaire : riche ; hyperplasie granuleuse.

- Le caryotype sur moëlle (avec technique de dénaturation) montre la persistance du Ph 1 avec les niveaux de translocation habituels (q34, q11), sans anomalie additionnelle.

- La culture de moëlle (Dr COIFFIER) : met en évidence une augmentation très nette de la croissance in vitro sans excès de clusters.

Une nouvelle cure de Busulfan, 2 cps x 15 jours entraîne rapidement une 8 ème rémission puisque sur la NFp du 10.09.1980 :

Hb : 141 g/l

GB : 9,5 G/l

PN : 65

PE : 1

PB : 2

Myélocytes : 2

Plaquettes : 179 G/l.

En somme, il s'agit d'une L.M.C. typique sans signe de gravité initial chez un garçon de 9 ans, évoluant depuis 70 mois, toujours en phase chronique stable sans aucun signe de métamorphose malgré 7 rechutes granuleuses.

DATE	Déc. 74	Sep. 75	Avr. 76	Fév. 77	Nov. 77	Avr. 78	Nov. 78	28.07.80
CLINIQUE								
Rate :	Jusqu'au pubis	0						0
Foie :	0							0
Ganglions :	0							0
NFp								
Hb (g/l) :	110							143
PN :	28							
Gb (G/l) PE :	180 3	22,5	22,3	20	19	20,4	34,8	24,2
PB :	5							
Myélémie :	51							6
Blastes :	10							0
Plaquettes (G/l) :	170							236
MYELOGRAMME								
Richesse :	- Très riche							- Riche
Granuleux :	Forte hyperplasie							Forte hyper-
Eosinophilie :	Légère (8 %)							plasie
Mégacaryocytes :	Nombreux							
BIOPSIE MEDULLAIRE								
	Moëlle riche et proliférative. Disparition du tissu adipeux. Quelques zones de fibrose parcellaire modérée							Riche, hypergranuleuse sans signes péjoratifs
CARYOTYPE	Ph 1 +							Ph 1 +
CULTURE DE MOELLE								LMC en poussée granuleuse
P. A. L.	2/400							14/400
TRAITEMENT	Misulban 2 cp/j X 1 mois	Idem X 15 jours	Idem	Idem	Idem	Idem	Idem	Idem
COMMENTAIRES	1 ère rémission	1° re. gr. 2° rémis.	2° re. gr. 3° rémis.	3° re. gr. 4° rémis.	4° re. gr. 5° rémis.	5° re. gr. 6° rémis.	6° re. gr. 7° rémis.	7° rec. gra. 8° rémission

Tableau n° 4 : Evolution clinique de BRA. Serge

re. gr. = rechute granuleuse
rémis. = rémission

OBSERVATION n° 5

Nom : CLA... Christophe
 Dossier : n° 20652
 Service du Pr HERMIER
 Hôpital Debrousse (Lyon)

Garçon de 18 mois, sans antécédent notable, adressé le 15.12.1975 pour une hyperleucocytose et surtout une thrombocytose révélées par une NFp pratiquée à la suite d'une hémorragie buccale traumatique.

A l'entrée :

L'INTERROGATOIRE :

ne retient pas de signes fonctionnels autres ni généraux.

L'EXAMEN :

montre une pâleur cutanéomuqueuse, et une rate perçue au rebord costal. Il n'y a pas de foie ni d'adénomégalias palpables.

- La NFp :

GR : 2,5 T/l	Hb : 64 g/l
GB : 23,5 G/l	PN : 53
	PE : 1
	PB : 8

Réticulocytes : à 30 %

Plaquettes : 2000 G/l.

- Le myélogramme est riche avec prédominance des éléments granuleux, bien représentés à tous les stades, 15 % d'érythroblastes, nombreux mégacaryocytes. (Pr GERMAIN).

- L'étude des plaquettes montre une hypoagréabilité et hyperadhésivité. (Dr DECHAVANNE)

- Le dosage des H.V.A., V.M.A., le bilan lipidique tous deux normaux, éliminent un sympathome ou une hyperlipémie.

- Devant ce tableau de thrombocytémie d'apparence essentielle mais pouvant entrer dans le cadre d'un syndrome myéloprolifératif, le bilan est complété par :

. P.A.L. : effondrées à 4/400,

. Vitamine B 12 élevée à 1065 picogramme/millilitre (pg/l),

. Biopsie médullaire (Pr BRYON) : moëlle hypercellulaire avec disparition du tissu adipeux. L'hyperplasie myéloïde porte surtout sur les mégacaryocytes très plaquetto-gènes mais atypiques. Légère hyperplasie granuleuse,

légère fibrose parcellaire locale.

. Un caryotype sur moëlle est pratiqué, dont le résultat sera connu plus tard.

L'enfant sort après une transfusion et un traitement d'épreuve au fumafer pendant 4 semaines.

==== Le 17.03.1976 : Christophe est revu en consultation.

L'état général est excellent, la rate non perçue. On signale seulement un hématome frontal survenu lors d'une chute, et une plaie traumatique de la lèvre qui a cessé de saigner rapidement.

Le diagnostic de L.M.C., suspecté lors du premier séjour est confirmé par le deuxième bilan :

- <u>NFp</u> :	GR : 4 T/1	Hb : 113 g/l
	GB : 23 G/l	PN : 42
		PE : 1
		PB : 3

Promyélocytes : 1

Plaquettes : 3300 G/l.

- Le myélogramme est inchangé.

- Les P.A.L. sont à 12/400.

- Le caryotype sur moëlle initial (sans dénaturation) montre 2 mitoses avec le chromosome Ph 1.

- Le contrôle du caryotype sur moëlle du 17.03. met en évidence le Ph 1 dans toutes les mitoses, avec translocation 8p+ 22q- probable (mais les techniques de Banding n'ont pas été pratiquées).

Un traitement au Busulfan est entrepris le 14.04.1976 à la dose de 0,08 mg/kg/j soit 1/2cp/j.

A cette date la NFp est inchangée.

==== Le 12.05.1976 après un mois de traitement, l'enfant est toujours en très bon état général et n'a présenté que deux hématomes de moyenne importance consécutifs à des chutes.

- La NFp montre une chute des leucocytes, mais la thrombocytose persiste :

GR : 4 T/1	Hb : 110 g/l
GB : 13,5 G/l	PN : 50
	PE : 0
	PB : 2

Myélocytes : 2

Plaquettes : 2000 G/l.

- Sur le myélogramme, la moëlle est riche avec de nombreux polynucléaires neutrophiles et myéloblastes ; 5 à 7 % d'érythroblastes, mégacaryocytes normaux et très nombreux amas plaquettaires.

- P.A.L. : 9/400.

==== Ce n'est que 4 mois après le début du traitement, le 11.08.1976, que la 1 ère rémission est obtenue avec normalisation de la NFp :

GR : 4,3 T/l Hb : 125 g/l

GB : 6,6 G/l PN : 61
PE : 0
PB : 1

Plaquettes : 350 G/l.

- Les P.A.L. : 75/400.

Le Busulfan peut alors être arrêté le 12.08.1976.

==== Un contrôle pratiqué le 24.11.1976 est normal : rate non perçue.

- NFp : GR : 4,2 T/l Hb : 125 g/l

GB : 6,6 G/l PN : 61
PE : 2
PB : 0

Plaquettes : 380 G/l.

- P.A.L. : 215/400.

Il persiste cependant des anomalies de la coagulation : temps de saignement (TS) : 5 minutes 30.

L'exploration des plaquettes met en évidence un déficit en cyclooxygénase : les plaquettes n'agrègent pas à l'acide arachidonique ni au collagène, ni à l'ADP, mais agrègent au "labile agrégation stimulating substance" ; ces plaquettes sont aussi hypoadhésive (11 %), la normale allant de 30 à 40 %. On évoque donc la possibilité d'un déficit enzymatique acquis au cours de l'hémopathie maligne.

==== Jusqu'au 12.01.1977, la rémission se maintient sans traitement.

Ce jour, malgré un état général excellent, un examen physique négatif, les plaquettes à nouveau s'élèvent.

- NFp : GR : 4 T/l Hb : 113 g/l

GB : 7,3 G/l PN : 61
PE : 2
PB : 1

Plaquettes : 750 G/l.

- Le myélogramme est riche et bien équilibrée, identique aux précédents.

- Les P.A.L. sont à nouveau basses : 14/400.

- Le caryotype sur moëlle retrouve le Ph 1 dans 14 mitoses sur 15. Alors que toutes les autres mitoses comportent 46 chromosomes, une mitose hyperdiploïde est observée avec 48 chromosomes ; mais l'absence de dénaturation et de vérification de ce caryotype ultérieurement outre le fait que l'anomalie ne porte que sur une seule mitose, ne permet pas de retenir cette anomalie additionnelle.

- Le TS est à 10 minutes.

- L'étude des plaquettes retrouve les mêmes anomalies avec diminution plus nette de l'adhésivité (5 %).

On assiste progressivement à une aggravation de ces anomalies :

- les leucocytes s'élèvent à 9,1 G/l puis 12,8 G/l le 16.02. sans myélémie,
- les plaquettes s'élèvent à 860 G/l puis 1170 G/l le 16.02.

Le Busulfan est repris après 6 mois 1/2 d'arrêt à la dose de 0,08 mg/kg/j.

L'ensemble de ces anomalies fait craindre un début de métamorphose (rechute granuleuse + thrombocytose).

==== Le 04.05.1977, alors que les leucocytes sont normalisés depuis le 24.03., les plaquettes commencent seulement à diminuer :

- NFp : GR : 4,3 T/l Hb : 118 g/l
GB : 6,4 G/l PN : 47
PE : 0
PB : 2
Plaquettes : 890 G/l.

==== De juin 1977 à avril 1978, Christophe est suivi par des NFp régulières qui montrent des oscillations des leucocytes entre 5 et 16 G/l et des plaquettes qui ne diminuent au-dessous de 600 G/l que le 01.09.1977 et restent stables autour de 550 G/l.

==== Ainsi le 12.09.1977 : l'état clinique est bon, la rate non perçue.

- La NFp : GR : 4 T/1
Hb : 116 G/l
GB : 5,8 G/l
PN : 47
PE : 2
PB : 2
Myélocytes : 1
Plaquettes : 520 T/l.

- Le myélogramme est très riche, granuleux bien représentés (60 %) à tous

les stades, 30 à 35 % d'érythroblastes, mégacaryocytes nombreux, 5 à 8 % de lymphocytes stimulés.

- P.A.L. : abaissées à 9/400.

==== Le 05.04.1978 : l'état général est excellent, une pigmentation cutanée due au Busulfan est apparue.

- NFp : GR : 3,8 T/l Hb : 100 g/l
 GB : 11,2 G/l PN : 44
 PE : 1
 PB : 2
 Myélocytes : 2
 Métamyélocytes : 3
 Plaquettes : 515 G/l.

En dehors d'une baisse modérée du taux d'hémoglobine, rien ne laisse prévoir l'aggravation brutale survenant 20 jours plus tard : en effet Christophe est réhospitalisé.

==== Le 24.04.1978 : pour une baisse de l'état général avec pâleur, sans fièvre, le foie et la rate ne sont pas perçus.

- La NFp montre une anémie et une thrombopénie relative, et surtout une myéloblastose significative.

GR : 3,1 T/l Hb : 80 g/l
 GB : 7,8 G/l PN : 18
 PE : 0
 PB : 2
 Myélocytes : N : 7
 B : 3 Myéloblastes : 38
 Métamyélocytes : 10
 Plaquettes : 120 G/l.

- Le myélogramme est pour la première fois assez pauvre ; il existe un hiatus net, on note la présence de polynucléaires neutrophiles et basophiles, les mégacaryocytes sont présents, mais réduits à leur noyau pour la plupart, envahissement par 70 % de myéloblastes.

- P.A.L. : 165/400.

- Lysozyme sérique abaissé ; lysozyme intracellulaire et urinaire normaux.

Le diagnostic est donc celui d'acutisation de type myéloblastique contre laquelle est instituée une polychimiothérapie type Lyon I, le 01.05.1978 :

J_1 = Méthotrexate : 45 mg/m^2
 Cytarabine : 210 mg/m^2 + Méthotrexate intrarachidien : 10 mg/m^2
 Rubidomycine : 30 mg/m^2
 J_2 = Acide Folinique : 50 mg/m^2
 J_3 - J_4 - J_5 = Cytarabine : 210 mg/m^2
 J_6 et J_7 = Rubidomycine : 30 mg/m^2
 Méthylglyoxal : 200 mg/m^2

==== Alors que la blastose avait atteint un paroxysme le 03.05. :

96 % dans le sang
 90 % dans la moëlle,

dès le 08.05. est obtenue une aplasie thérapeutique avec disparition de la blastose :

- NFp : GR : 4,2 T/l Hb : 121 g/l
 GB : 1,5 G/l
 Plaquettes : 30 G/l.

Christophe présente alors plusieurs complications :

1. Une hématurie microscopique et un hématome de la paupière supérieure droite le 16.05.,
2. Une fièvre inexpliquée traitée par Totapen et Amiklin,
3. Un muguet buccal traité par Fungizone.

Malgré des transfusions de concentrés leucoplaquettaires, l'enfant décède le 27.05.1978 dans un tableau de choc septique et d'iléusparalytique.

AU TOTAL :

Ce nourrisson de 18 mois a présenté une L.M.C. révélée sous la forme d'une thrombocytémie isolée. Le tableau initial comportait deux signes de mauvais pronostic : sur la NFp : thrombocytose et basophilie sanguine.

La 1 ère rémission a été longue à obtenir, 4 mois, avec le Busulfan qui a pu être interrompu 6 mois.

Une 1 ère rechute myélocytaire à 14 mois d'évolution a nécessité la reprise du Busulfan, entraînant une 2 ème rémission de 14 mois entretenue par un traitement continu alors qu'était apparu un signe faisant craindre une métamorphose (thrombocytose). En effet, nous avons vu que l'anomalie surajoutée au caryotype ne pouvait être retenue.

La 1 ère crise blastique, survenue brutalement, a été jugulée par le traitement, mais le décès est survenu au cours de l'aplasie thérapeutique au bout de 29 mois d'évolution totale.

Tableau n° 5 : Evolution clinique de CIA. Christophe

DATE	15.12.75	17.03.76	11.08.76	12.01.77	04.05.77	12.09.77	05.04.78	24.04.78	16.05.78
CLINIQUE Rate : Autres :	Rebord costal Hémorragie buccale	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 pâleur, baisse de l'état gé- néral	0 Muguet buccal Hématurie Septicémie
NFp Hb (g/l) : PN : GB (G/l) PE : Myélocémie : PB : Blastes : Plaquettes (G/l) :	64 23,5 0 0 2000	113 23 1 0 3300	125 6,6 0 0 350	113 7,3 0 0 750	118 6,4 0 0 890	116 5,8 1 0 520	100 11,2 5 0 515	80 7,8 20 38 120	121 1,5 30
MYELOGRAMME Richesse : Composition :	- Riche Granuleuse, Nombreux mégacaryocytes	Idem		Idem		Idem		- Faible Hiatus net 70 % myélo- blastes	
BIOPSIE MEDULLAIRE	Hypercellulaire. Disparition du tissu adipeux. Hyperplasie mé- gacaryocytes surtout, granu- leuse plus dis- crète. Fibrose parcellaire.								
CARYOTYPE	Ph 1 sur 2 mitoses	Ph 1 dans toutes les mitoses t(22q-8p+)?		Ph 1 dans 14 mitoses sur 15					
P.A.L.	4/400	12/400	75/400	14/400		9/400		165/400	
TRAITEMENT	Transfusion Fumafer	Busulfan début le 14.04.	Arrêt Busulfan	Reprise Busulfan le 16.02 1977	Busulfan continu		Lyon I : Méthotrexate Cytarabine Rubicomycine Méthylglyoxal		
COMMENTAIRES	L.M.C. en Première poussée granulocytaire		1° ré- mission	1 ère rechute	2 ème rémission		1 ère crise blastique		Décès en aphasie thérapeu- tique



OBSERVATION n° 6

Nom : FLO... Marie-Noëlle
 Dossier : n° 11537
 Service du Pr FREYCON
 Hôpital Bellevue (Saint-Etienne)

Fille de 10 ans adressée le 07.02.1978 pour splénomégalie et numération formule sanguine perturbée avec une anémie et surtout une hyperleucocytose importante.

A l'entrée :

L'INTERROGATOIRE :

retrouve la notion de douleurs abdominales modérées depuis 1 an, d'une asthénie et d'ecchymoses depuis septembre 1977, d'une angine en janvier 1978 avec un ventre dur à l'examen.

L'EXAMEN :

met en évidence un gros ventre avec circulation collatérale du à une énorme splénomégalie (16 cm) descendant jusqu'au pubis, associée à une hépatomégalie à 7 cm. Pas d'adénomégalie. Par ailleurs, pâleur cutanée, fièvre à 39° 6.

LES EXAMENS D'ENTREE :

- La NFp :

GR : 2,3 T/l	Hb : 72 g/l
GB : 625 G/l	PN : 3
	PE : 0
	PB : 2

Promyélocytes : 6

Myélocytes : 24

Myéloblastes : 5

Métamyélocytes : 22

Lymphocytes : 3

Monocytes : 1

Plaquettes : 870 G/l.

La thrombocytose culminera le 10.02.1978 à 1380 G/l.



- Le myélogramme (Pr BRIZZARD) : très riche, granuleux (93 % dont 81 % de la lignée neutrophile sans hiatus).

Myéloblastes : 2
 Promyélocytes : 5
 Myélocytes : 20
 Métamyélocytes : 24
 Polycucléaires neutrophiles : 30

Myélocytes éosinophiles : 8
 Myélocytes basophiles : 4

Erythroblastes : 5 %
 Lymphocytes : 2 %
 Mégacaryocytes : très nombreux.

- La biopsie médullaire (Pr BRYON) : hyperplasie granuleuse neutrophile sans blocages de maturation et mégacaryocytaire. Début de désorganisation avec fibrose parcellaire.

- Les P.A.L. : sont effondrées : 5 (témoin 74).

- La vitamine B 12 sérique est augmentée : 8500 pg/ml (normal inférieur à 1000 pg/ml), ainsi que le lysozyme sérique : 70 microgramme/millilitre (μ g/ml), (normal de 7 à 11 μ g/ml) alors que le lysozyme intracellulaire est normal.

- Par ailleurs :

- . le bilan de coagulation est normal,
- . il n'existe pas de lésions osseuses radiologiques, le liquide céphalo-rachidien est normal.
- . l'hémoglobine F est absente et le dosage des Immunoglobulines est normal.

Au total, tableau de L.M.C. typique mais le caryotype sur moëlle sur 20 mitoses, avec technique de Banding montrait, d'une part, l'absence apparente de chromosome Ph 1, d'autre part, la présence d'une inversion péricentrique du chromosome 5 absente du caryotype constitutionnel de l'enfant. (Dr FRAISSE).

En fait, une étude approfondie de plusieurs mois a abouti aux résultats suivants :

outre l'inversion péricentrique du chromosome 5 : inv (5) (p14, q12), il existe un chromosome Ph 1 masqué par une translocation (17q, 22q) (q12, q12) donnant un aspect de 22q +.

en outre il existe une translocation (9q, 13q) (q31, q11), le caryotype médullaire s'écrit donc : 46 X X inv 5 ; t (9,13) ; t (17, 22).

on note la présence sur les deux chromosomes acrocentriques impliqués dans les translocations un p + : 13p + et 22p +. Ces marqueurs sont présents dans le caryotype constitutionnel de l'enfant, l'étude des caryotypes parentaux montre que le 13p + est d'origine paternelle et le 22p + d'origine maternelle.

toutes les mitoses de la moëlle examinées montrent l'implication du 13p + et du 22p +.



Le traitement est entrepris le 10.02. (J₀) avec BUSULFAN 0,09 puis 0,13 mg/kg/j jusqu'à J₂₀.

A J₁₂ installation brutale en quelques heures d'un syndrome haut de la queue de cheval avec :

- . paralysie flasque totale du membre inférieur droit, partielle au membre inférieur gauche,
- . anesthésie en selle à limite supérieure en L₂,
- . troubles sphinctériens.

Le liquide céphalorachidien est xanthochromique :

135 éléments/mm³, 1 g d'Albumine,
puis 5 éléments/mm³, pour 1,5 g d'Albumine de type transudat.

Un traitement complémentaire est administré, compte-tenu de la difficulté de trancher entre une thrombose vasculaire et une infiltration tumorale :

- Hydroxyurée : 65 puis 86 mg/kg/j de J₁₃ à J₂₀
- Héparine : de J₁₂ à J₃₄
- Deux Leucophérèses à J₁₃ et J₁₄ drainant 970 Giga granulocytes et 2750 Giga plaquettes
- Radiothérapie lombaire (1000 rads)
- Corticoïdes.

L'évolution hématologique est rapidement favorable :

- . les formes jeunes diminuent dès le 25.02.1978 (18 %)
- . les globules blancs diminuent dès le 27.02.1978 (128 G/l).

==== Ainsi, le 08.03.1978 (J₂₃) la rate est perçue à 10 cm,

- La NFp : GR : 3,36 T/l Hb : 119 g/l
- GB : 7,7 G/l PN : 74
- Plaquettes : 585 G/l.

==== La chute des globules blancs se poursuit jusqu'au 06.04.1978, donc, un mois après l'arrêt du BUSULFAN. Ainsi, ce jour, la rate est perçue à 6 cm,

- La NFp montre : Hb : 130 g/l
- GB : 3,8 G/l PN : 61 PE : 1 PB : 0
- Plaquettes : 180 G/l.
- Les P.A.L. sont à 58 (témoin 100).



Donc la 1 ère rémission complète a pu être obtenue en dépit d'une paraplégie dont l'évolution sera lentement régressive avec :

. des troubles de la marche importants jusqu'en octobre 1978 où Marie-Noëlle recommence à marcher seule,

. la persistance de troubles sphinctériens surtout vésicaux nécessitant un sondage journalier jusqu'en mai 1979.

==== Le 20.04.1978 : le BUSULFAN est repris jusqu'au 16.05. alors que :

- La rate est perçue à 4 cm,
- La NFp montre : Hb : 149 g/l
GB : 16,6 G/l
Plaquettes : 300 G/l.

==== Le 16.05.1978 : selon le protocole EORIC 06772, débute la 1 ère cure d'une série de 9 cures mensuelles de V C P :

J₁ = Vincristine : 1,5 mg/m²
J₁ à J₅ = Cyclophosphamide : 300 mg/kg/j
Prednisone : 30 mg/kg/j

avec ou sans Thioguanine.

Ce traitement séquentiel est bien supporté sur le plan clinique et contrôle bien l'état hématologique et la taille de la rate qui atteint au maximum 1 travers de doigt, leucocytose oscillant entre 6,3 et 16,7 G/l, avec une myélémie maximum à 9.

==== Ainsi, le 06.12.1978, lors de la 8 ème cure, la rate n'est pas perçue.

- La NFp : Hb : 133 g/l
GB : 16,7 G/l PN : 74 PE : 1 PB : 2
Myélocytes : 2
Métamyélocytes : 1
Plaquettes : 490 G/l.

- Le myélogramme est riche, essentiellement granuleux.
- Les P.A.L. : à 56 (témoin : 84).
- Le caryotype : sans modifications.
- Le liquide céphalorachidien : Albumine : 0,90 g/l depuis avril 1978.

==== Le 07.02.1979 : première rechute granuleuse : en effet, si la rate n'est



pas perçue,

- La NFp montre : Hb : 118 g/l
 GB : 19,9 G/l PN : 73 PE : 3 PB : 3
 Myélocytes : 2
 Plaquettes : 410 G/l.

Donc une hyperleucocytose obligeant à reprendre le BUSULFAN après 12 mois d'évolution à la dose de 0,02 mg/kg/j, soit 4 mg/semaine puis 0,03 mg/kg/j, soit 6 mg/semaine à partir du 22.03.1979 en raison d'une leucocytose supérieure à 20 G/l.

==== Le 06.06.1979 :

.. Sur le plan hématologique :

- La rate n'est pas perçue.
- La NFp : Hb : 131 g/l
 GB : 18 G/l PN : 70 PE : 0 PB : 0
 Plaquettes : 520 G/l.
- Le myélogramme reste riche et essentiellement granuleux.
- Le caryotype est inchangé.
- La culture de moëlle (Dr COIFFIER) est normale.
- Les P.A.L. sont à 34 (témoin : 50).
- La vitamine B 12 se normalise à 978 pg/ml.
- Le D.L.C.O. (coefficient de diffusion de l'oxyde de carbone) est à 72 % éliminant une fibrose pulmonaire due au BUSULFAN.

Donc Marie-Noëlle est toujours en rémission.

.. Sur le plan neurologique :

- discrète claudication à la marche mais course toujours impossible,
- disparition de la dissociation albuminocytologique en 15 mois,
- myélographie iodée : discrète encoche postérieure en L₂-L₃ sans blocage,
- scintigraphie osseuse normale.

==== Le 13.10.1979 : le BUSULFAN est arrêté au vu de l'excellent état clinique et hématologique.

La rate n'est pas perçue.

- NFp : Hb : 133 g/l
 GB : 8,9 G/l PN : 69 PE : 1 PB : 0
 Plaquettes : 390 G/l.



- Myélogramme : richesse moyenne, composition surtout granuleuse (75 %) à tous les stades de maturation.

- Culture de moëlle : confirme la rémission.

- Caryotype : inchangé.

- P.A.L. : 132 (témoin : 48).

- Biopsie médullaire : richesse normale. Nombreuses cellules adipeuses. Petite hyperplasie granuleuse. Lignée érythroblastique normalement représentée. Mégacaryocytes petits, hypodiploïdes. Présence de quelques éosinophiles, basophiles et très nombreux macrophages. Pas d'îlots blastiques. Fibrose inchangée.

==== Le 12.12.1979 : est effectué un prélèvement de moëlle de 600 ml, pour une autogreffe ultérieure -soit 1.10^{10} cellules.

Ce prélèvement est suivi de la reprise du BUSULFAN à la dose de 0,018 mg/kg/j du 19 au 26.12.1979.

==== Le 04.02.1980 : Marie-Noëlle est hospitalisée pour splénectomie :

La rate n'est pas perçue.

- La NFp : Hb : 128 g/l

GB : 14,3 G/l PN : 78

Plaquettes : 270 G/l.

- Le myélogramme : est inchangé.

La splénectomie s'effectue sans problèmes, le plus grand diamètre était de 15 cm, l'histologie est normale.

Cette splénectomie est suivie d'un traitement par Extencilline : 1,2 millions toutes les 3 semaines et vaccin pneumovax.

==== Le 14.03.1980 : dans les suites de la splénectomie, réapparition d'une leucocytose et d'une thrombocytose importante.

- NFp : Hb : 124 g/l

GB : 21,1 G/l PN : 68 PE : 1 PB : 3

Myélocytes : 1

Plaquettes : 1020 G/l.

Le BUSULFAN est repris entraînant une diminution progressive des deux constantes avec normalisation le 04.06.1980 du taux des plaquettes sans avoir entraîné de complications.



L'état hématologique est bien contrôlé jusqu'au 08.10.1980 puisque le 09.07.1980 :

- NFp : Hb : 137 g/l
 GB : 13 G/l PN : 77 PE : 1 PB : 1
 Plaquettes : 470 G/l.

- Myélogramme : riche, formule normale.

- Caryotype : inchangé.

- P.A.L. : 60 (témoin à 148).

Le BUSULFAN est maintenu, de même que l'Extencilline.

==== Le 08.10.1980 : l'état clinique est parfait.

- La NFp : Hb : 137 g/l
 GB : 10,4 G/l PN : 70 PE : 5 PB : 0
 Plaquettes : 450 G/l.

EN RESUME :

Il s'agit d'une fille de 10 ans et demi, dont la maladie a été découverte lors d'une consultation pour un gros ventre.

Le tableau initial comportait un seul facteur de mauvais pronostic : une thrombocytose considérable.

Cette thrombocytose associée à une hyperleucocytose a entraîné une paralysie flasque 12 jours après le début du traitement au BUSULFAN.

Le caryotype sur moëlle révèle dès le début de l'évolution des remaniements chromosomiques complexes intéressant 5 chromosomes et comprenant une inversion péricentrique du 5, une translocation entre le 9 et le 13, un Ph 1 masqué par une translocation entre le 17 et 22. L'ensemble réalisant une translocation complexe et inhabituelle.

Le caryotype s'écrit : 46 X X inv 5 ; t (9,13) ; t (17, 22), l'implication des deux marqueurs, transmis par les parents (13p +, 22p +) dans toutes les mitoses médullaires examinées, apporte un nouvel argument à la théorie monoclonale de la L.M.C..

L'association Busulfan + Hydroxyurée + Leucophénèse a entraîné une rémission totale en 2 mois.

Cette rémission a été entretenue par 9 cures de Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisone, avec ou sans Thioguanine, suivies de cures intermittentes de Busulfan.

Une 1 ère puis 2 ème rechute granuleuse à 12 et 18 mois d'évolution ont été jugulées par 2 cures intermittentes de Busulfan.

Un prélèvement de moëlle a été pratiqué en phase de rémission (en dehors de tout traitement), suivi d'une splénectomie, en vue d'une autogreffe.

Actuellement, à 32 mois d'évolution, Marie-Noëlle est toujours en phase chronique sans aucun signe de métamorphose.



DATE	07.02.78	06.04.78	20.04.78	06.12.78	07.02.79	06.06.79	13.10.79	04.02.80	14.03.80	09.07.80	08.10.80
CLINIQUE											
Rate :	16 cm	6 cm	4 cm	0	0	0	0	0			
Autres :	Foie : 7 cm 0 : 39° Paraplégie	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
NFP											
Hb (g/l) :	72	130	149	133	118	131	133	128	124	137	137
PN :	3	61		74	73	70	69	78	68	77	70
GB (g/l) PE :	625	3,8	16,6	16,7	19,9	18	8,9	14,3	21,1	13	10,4
PB :	0	0	0	2	3	0	0	0	3	1	5
Myélémie :	52	0	0	3	2	0	0	0	1	0	0
Blastes :	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Plaquettes (G/l) :	870	180	300	490	410	520	390	270	1020	470	450
MYELOGRAMME											
Richesse :	- Très riche			- Riche		- Très riche	- Moyenne	- Riche		- Riche	
Granuleux :	93 %			essentiel-		Essentiel-	Surtout 75%	Surtout		Formule	
Mégacaryocytes :	Très nombreux			lement		lement				normale	
Erythroblastes :	Normaux										
Myéloblastes :	2 %										
BIOPSIE MEDULLAIRE											
Richesse :											
Composition :	- Riche						- Normale				
	Granuleuse et méga-						Pte hyper-				
	caryocytaire						plasie gran.				
							Pas d'ilôts				
							blastiques.				
							Inchangée				
Fibrose :	Parcelleaire										
CARYOTYPE	inv (5) ; t (9, 13) ; t (17, 22)			Idem		Idem	Idem			Idem	
CULTURE DE NOELLE						L. M. C. en rémission					
P.A.L.	5 (T : 74)	58 (T:100)		56 (T : 84)		34 (T: 50)	132 (T: 48)			60 (T:148)	
P.L.	135 éléments/ml 1 g/l albumine	0,90 g/l				0,20 g/l					
TRAITEMENT	Busulfan seul puis Hydroxyurée Leucophrèses Rxthérapie lombaire Corticoïdes Héparine	Arrêt du Busulfan	Reprise du Busulfan X 1 mois suivi par cures de C.V.P.	8 ème cure	Reprise Busulfan		Arrêt Busulfan puis prélè- vement de moëlle	Splénec- tomie	Reprise Busulfan		
COMMENTAIRES	1 ère poussée myélocytaire	1 ère rémission			1 ère rechute granuleuse	2 ème rémission		2° rechute granuleuse		3 ème rémission....	

Tableau n° 6 : Evolution clinique de FLO. Marie-Noëlle



OBSERVATION n° 7

Nom : BON... Sylvie
 Dossier : n° 14709
 Service du Pr FREYCON
 Hôpital Bellevue (Saint-Etienne)

Fille de 14 ans 1/2 adressée le 09.05.1979 pour bilan de splénomégalie avec anémie.

Pas d'antécédents familiaux ni personnels notables.

A l'entrée :

L'INTERROGATOIRE :

retrouve deux éléments :

- une dyspnée d'effort depuis 1977 s'accroissant progressivement parallèlement à l'augmentation du volume de l'abdomen, au point qu'une course à pied supérieure à 10 mètres devenait impossible ;
- une pesanteur et une dyspnée post-prandiale depuis septembre 1978.

L'EXAMEN :

note :

- une splénomégalie énorme, dure, atteignant 26 cm au-dessous de la xyphoïde, 18 cm sur la ligne mammelonnaire gauche, isolée ;
- l'absence d'hépatomégalie ou d'adénomégalie, de signes hémorragiques ou infectieux ;
- l'état général est conservé.

LES EXAMENS D'ENTREE :

- | | | |
|-------------------|--------------------|--------------------|
| - La <u>NFp</u> : | GR : 3,2 T/l | Hb : 110 g/l |
| | GB : 851 G/l | PN : 35 |
| | | PE : 1 |
| | | PB : 1 |
| | Lymphocytes : 1 | |
| | Promyélocytes : 25 | Erythroblastes : 1 |
| | Myélocytes : 17 | |





==== Au bout de 7 jours (le 18.05.), l'examen note une régression de la splénomégalie (10 cm au niveau de la xyphoïde) ; le foie est perçu à 7 cm sous les fausses côtes.

- La leucocytose est à 29 G/l et les P.A.L. à 2 (témoin : 102).

L'Hydroxyurée et le Busulfan sont alors arrêtés.

- La chute des GB continue jusqu'à 3 G/l et la splénomégalie est à 8 cm sous les fausses côtes le 05.06.
- La PL est normalisée le 25.05..
- Le myélogramme du 02.06. est pauvre, de composition granuleuse.
- A noter par ailleurs une séroconversion pour le mycoplasma pneumoniae entre le 19.05. et le 01.06..

==== Le 15.06 : la rate est à 16 cm sous les fausses côtes et le foie non perçu.

- La leucocytose est progressivement remontée puisque ce jour,

- la NFp montre : Hb : 117 g/l

GB : 12,2 G/l PN : 54 PE : 1 PB : 0

Promyélocytes : 1

Myélocytes : 11

Métamyélocytes : 8

Plaquettes : 470 G/l.

Le Busulfan est alors repris à la dose de 0,03 mg/kg/j pendant 2 mois.

==== Le 20.08.1979 : la rate est à 9 cm, le foie non perçu.

La leucocytose, augmentée transitoirement jusqu'à 108 G/l le 04.07, est plus modérée, avec présence d'une myélémie :

- NFp : Hb : 135 g/l

GB : 74,4 G/l PN : 66 PE : 1 PB : 2

Promyélocytes : 2

Myélocytes : 10

Métamyélocytes : 15

Plaquettes : 425 G/l.

- Le myélogramme est très riche, essentiellement granuleux (87,5 %) avec de nombreux mégacaryocytes.

- Les P.A.L. sont effondrées : 8 (témoin : 89).

- La vitamine B 12 est à 2400 picomole/l.

- Le caryotype montre la persistance du Ph 1 sans autre modification.

- La PL est normale.



On se trouve donc devant une rechute granulocytaire survenue précocément (2 mois après la 1 ère poussée).

Le Busulfan est arrêté et la 1 ère cure de CVP est entreprise :

J_1 = Vincristine : 1,5 mg/m²

J_1 à J_5 = Cyclophosphamide : 300 mg/m² + Prednisone : 30 mg/m².

L'hyperleucocytose et la myélémie persisteront pendant les 9 cures entre 23 et 100 G/l, témoignant soit :

- d'une L.M.C. difficile à mettre en rémission,
- d'une inefficacité relative de ce traitement séquentiel.

La rate ne sera plus jamais perçue à partir de la 2 ème cure alors que le taux d'Hb et de plaquettes restera normal pendant toute cette période.

==== En particulier début février 1980 lors de la 6 ème cure :

La rate n'est perçue qu'en fin d'inspiration.

- La NFP : Hb : 140 g/l

GB : 100 G/l PN : 68 PE : 0 PB : 0

Myélocytes : 20

Métamyélocytes : 8

Mégacaryocytes : 1.

- Le myélogramme est riche, essentiellement granuleux (87,5 %).

- Les P.A.L. sont normales : 164 (témoin : 84), ce qui est surprenant, mais il faut noter qu'alors Sylvie présente un petit rhume sans fièvre.

==== Le 28.04.1980 : se situe un tournant dans l'évolution avec des signes hématologiques et cytogénétiques faisant craindre une métamorphose.

Alors que l'état général est parfait, la rate et le foie non perçus, la NFP montre l'apparition d'une anémie et d'une thrombocytose :

Hb : 90 g/l

GB : 92 G/l PN : 47 PE : 0 PB : 2

Promyélocytes : 4

Myélocytes : 26

Métamyélocytes : 19

Plaquettes : 675 G/l.

- Le myélogramme est très riche, granuleux, sans signe d'acutisation.

- Le caryotype montre 9 mitoses 46 x x Ph 1 et 1 mitose 45 x x t (9,22)
- 7. Cette anomalie additionnelle avec 1 seule mitose hypodiploïde par perte d'un chromosome 7, peut s'expliquer par une perte au hasard due à un artéfact et devra être vérifiée avant d'évoquer la formation d'un clone.

- Les P.A.L. sont abaissées à 12 (témoin : 86).

- La vitamine B 12 : 1925 picomole/l.

La 9 ème et dernière cure de C V P est réalisée.

==== Le 23.05.1980 : La clinique est inchangée.

- La NFp : Hb : 79 g/l

GB : 23,3 G/l PN : 70 PE : 0 PB : 0

Promyélocytes : 1

Myélocytes : 9

Plaquettes : 600 G/l.

- Le myélogramme est de richesse moyenne, granuleux (87 %) avec 1 % de myéloblastes.

- La biopsie médullaire montre une hypercellularité avec disparition de l'architecture normale et des adipocytes, une hyperplasie granuleuse avec maturation très déviée à gauche et surtout quelques îlots de myéloblastose partielle.

- La culture de sang périphérique (Dr COIFFIER) montre un taux anormalement élevé de microclusters évoquant un début de métamorphose.

Un prélèvement de sang périphérique est réalisé en vue d'une autogreffe comprenant $6,8 \times 10^{16}$ cellules soit $1,64 \times 10^8$ cellules/ml.

==== Le Busulfan est repris à la dose de 0,015 mg/kg/j associé à l'Hydroxyurée (75 mg/kg/j) puis 150 mg/kg/j le 06.06. devant la réapparition d'une splénomégalie à 3 cm associée à une hyperleucocytose considérable alors que l'anémie persiste et que la thrombocytose a régressé :

- La NFp du 06.06. : Hb : 72 g/l

GB : 268 G/l PN : 33 PE : 1 PB : 0

Promyélocytes : 7

Myélocytes : 41

Métamyélocytes : 18

Plaquettes : 350 G/l.

On assiste donc à une 2 ème rechute granulocytaire à 13 mois d'évolution.

==== Le 13.06. : le traitement est arrêté (rate non perçue, GB : 3,8 G/l), puis le Busulfan est repris seul le 27.06. à la même posologie.

==== Le 18.07. : Bien que l'examen clinique soit négatif, une hyperleucocytose réapparaît associée à une basophilie importante :

- La NFp : Hb : 90 g/l

GB : 64 G/l

PN : 34

PE : 0

PB : 13

Promyélocytes : 6

Myélocytes : 15

Myéloblastes : 1

Métamyélocytes : 29

Mégacaryocytes : 1

Plaquettes : 350 G/l.

Le Busulfan est augmenté avec adjonction d'Hydroxyurée (Busulfan : 0,02 mg/kg/j + Hydroxyurée 150 mg/kg/j), entraînant une nouvelle rémission.

==== Le 24.07.1980 : est pratiqué un nouveau bilan :

- NFp : Hb : 76 g/l

GB : 9,8 G/l

PN : 87

PE : 2

PB : 0

Plaquettes : 460 G/l.

- Le myélogramme est de richesse moyenne, essentiellement granuleux, avec mégacaryocytose importante et 5 % de myéloblastes.

- La biopsie médullaire montre une moëlle riche avec hyperplasie granuleuse à tous les stades de maturation ; il n'y a pas de myéloblastose mais on note une augmentation de la fibrose réticulinique.

- La culture de moëlle montre une augmentation des clusters, signe de métamorphose.

- Les P.A.L. sont à 26 (témoins : 156).

L'Hydroxyurée est arrêtée et le Busulfan poursuivi (0,04 mg/kg/j).

==== Le 19.08. : apparait une nouvelle poussée myélocytaire sous Busulfan.

L'état général est bon ; la rate est à nouveau perçue à 5 cm.

- La NFp : Hb : 77 g/l

GB : 156 G/l

PN : 50

PE : 1

PB : 3

Promyélocytes : 1

Myélocytes : 21

Métamyélocytes : 20

Plaquettes : 275 G/l.

L'Hydroxyurée est repris à la dose de 100 mg/kg/j X 7 jours, entraînant une diminution de la splénomégalie (2,5 cm) et de la leucocytose (6,4 G/l) ainsi que la disparition de la myélémie à la fin de ce traitement.

==== Le 01.09. : réapparaît une hyperleucocytose avec basophilie alors que l'anémie persiste.

- NFp : Hb : 87 g/l
 GB : 67 G/l PN : 47 PE : 2 PB : 7
 Promyélocytes : 2
 Myélocytes : 13
 Métamyélocytes : 19.

- Le myélogramme est de richesse moyenne, essentiellement granuleux.

Le Busulfan est agmenté à 0,06 mg/kg/j.

==== Le 16.09. : est réalisée une splénectomie.

- L'examen cytologique de la rate est celui de L.M.C. typique ; il existe de plus une importante séquestration de polynucléaires.

- Le caryotype sur rate montre le chromosome Ph 1 sans anomalie surajoutée.

Sylvie sort avec un traitement à l'~~Extencilline~~-Bipénicilline associée à de l'Aspinine et Persantine.

En outre, elle reçoit à partir du 19.09. : Busulfan 0,03 mg/kg/j + Hydroxyurée (100 mg/kg/j X 5 jours).

Ainsi la leucocytose qui était remontée à 104,7 G/l le 21.09. a chuté à 41,3 G/l le 23.09. puis 10,2 G/l le 29.09..

Le taux de plaquettes dans les suites de la splénectomie est monté à des valeurs très élevées :

- La NFp du 08.10. montre :
 Hb : 68 g/l
 GB : 20,1 G/l PN : 60 PE : 0 PB : 14
 Myélocytes : 6
 Plaquettes : 1925 G/l.

EN RESUME :

Il s'agit d'une fille de 14 ans 1/2 dont la L.M.C. a été découverte à l'occasion d'une consultation pour dyspnée.

Il existait une hyperleucocytose initiale considérable mais le tableau inaugural ne comportait aucun signe de mauvais pronostic.

Après une rémission de courte durée induite par Busulfan + Hydroxyurée + Leucophérèses + Radiothérapie splénique, est survenue une 1^{ère} rechute granulocytaire à 2 mois d'évolution.

La leucocytose s'est maintenue au-dessus de 23 G/l malgré les 9 cures

mensuelles du protocole EORIC.

A l'issue de ce traitement séquentiel, soit à 12 mois d'évolution, apparition de signes évocateurs de métamorphose (anémie, thrombocytose, îlots de myéloblastose partielle + myélofibrose à la biopsie médullaire, microclusters à la culture de moëlle).

Nouvelles poussées granulocytaires à 13 mois et 16 mois d'évolution sous Busulfan. De plus, apparition à plusieurs reprises d'une basophilie sanguine depuis le 14 ème mois.

Un prélèvement de sang périphérique a été réalisé à 12 mois d'évolution en vue d'une autogreffe.

Une splénectomie a été réalisée à 16 mois d'évolution.

Actuellement le recul est de 17 mois.

DATE	09.05.79	15.06.79	20.08.79	01.02.80	28.04.80	23.05.80	06.06.80	18.07.80	24.07.80	19.08.80	01.09.80	08.10.80
CLINIQUE Rate :	18 cm Fausses côtes	16 cm Fausses côtes	9 cm	0	0	0	3 cm	0	0	5 cm	2,5 cm	0
Foie :	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Autres :	Dyspnée Dyspepsie	Infection à narycoplasme pneumonaire	0	Rhume	0	0	0	0	0	0	0	0
NFP Hb (g/l) :	110	117	135	140	90	79	72	90	76	77	87	68
PN :	35	54	66	68	47	70	33	34	87	50	47	60
GB (G/l) PE :	851	12,5	74,4	100	92	23,3	1	64	9,8	156	67	20,1
PB :	1	1	1	0	0	0	0	13	2	1	2	14
Myéloblastes :	62	20	27	28	49	10	66	50	0	42	34	6
Blastose :	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Plaquettes (G/l) :	332	470	425	0	675	600	350	350	460	275	300	1925
MYELOGRAMME Richesse :	- Riche		- Très riche	- Riche	- Très riche	- Moyenne			- Moyenne		- Moyenne	
Composition :	Hyperplasie granuleuse à tous les stades. Mégacaryo- cytes 1 %		Hyperplasie granuleuse Nombreux mé- gacaryocytes	Hyperplasie granuleuse	Hyperplasie granuleuse	Hyperplasie granuleuse Myéloblastes 1 %			Hyperplasie importante Mégacaryo- cytes, Myé- loblastes 5 %		Hyperplasie	
CARYOTYPE SUR MOELLE	Ph 1		Ph 1		Ph 1							Caryotype sur rate : Ph 1
CULTURE DE MOELLE :						Microclusters			Clusters			
BIOPSIE MEDULLAIRE Richesse :	- Riche					- Riche			- Riche			
Composition :	Hyperplasie myéloïde. Pas de tissu adipeux.					Hyperplasie granuleuse. Disparition architecture fibrillaire de myé- loblastes partielle			Granuleuse à tous les stades. Pas de myélo- blastose. Fibrillaire partielle			
P. A. L.	1/120		8/89	164/84	12/86				26/156			
TRAITEMENT	3 leucophé- ries. Busulfan + Hydroxyurée Rxthérapie splénique	Reprise Busulfan	Début de 9 cures man- suelles de C.V.P. + Thioguanine	6 ^{ème} cure	9 ^{ème} cure	Prélèvement de sang puis puis reprise Busulfan Hydroxyurée		Busulfan	Arrêt Hydroxyurée Busulfan	Reprise Hydroxyurée X 7 jours	Busulfan puis splénectomie	Busulfan
COMMENTAIRES	L. M. C. : 1 ^{ère} phase granuleuse 1 ^{ère} rémission		1 ^{ère} rechute granuleuse mal contrôlée par le traitement		Suspicion de Métamorphose		2 ^{ème} poussée granulo- cytaire			3 ^{ème} poussée granulo- cytaire		

Tableau n° 7 : Evolution clinique de BON. Sylvie

OBSERVATION n° 8

Nom : VIR... Richard
 Dossier : n° 19889
 Service du Pr LARBRE
 Hôpital Debrousse (Lyon)

Garçon de 15 ans 6 mois adressé le 13.12.1979 pour une splénomégalie et une NFp perturbée avec hyperleucocytose à 73,5 G/l et de nombreuses formes jeunes.

A l'entrée :

L'INTERROGATOIRE :

ne révèle aucun antécédent familial ni personnel particulier.

C'est à l'occasion d'une laryngite + trachéite, accompagnée de lombalgies et d'une asthénie qu'est découverte la splénomégalie motivant la NFp.

L'EXAMEN :

retrouve la splénomégalie modérée (5 cm), une hépatomégalie à 3 cm du rebord costal et des adénopathies cervicale et axillaire d'allure banale.

- La NFp : GR : 4,3 T/l

Hb : 149 g/l

GB : 78 G/l

PN : 47

PE : 3

PB : 3

Réticulocytes : 20 %

Myélocytes : 14

Métamyélocytes : 13

Myéloblastes : 1

Lymphocytes : 9

Monocytes : 4

Plaquettes : 365 G/l.

- Le myélogramme (Pr GERMAIN) : est riche, de composition granuleuse, sans défaut de maturation. Petit nombre d'éosinophiles et quelques basophiles.

- Le caryotype sur cellules périphériques (Dr CHARRIN) (sans technique de dénaturation) met en évidence le chromosome Ph 1.

- Les P.A.L. sont nulles (0/400), la vitamine B 12 est normale, le lysozyme sérique élevé alors que les lysozymes intracellulaire et urinaire sont normaux.

- Les fonctions plaquettaires et granuleuses sont normales.

- On découvre une protéinurie à 1 g/l à l'occasion d'une hématurie avec leucocyturie, dont l'origine est mixte : tubulaire et glomérulaire.

- Enfin la ponction lombaire est normale.

Le diagnostic de L.M.C. est alors porté, confirmé par le bilan fait le 07.01.1980 :

- NFp : Hb : 130 g/l

GB : 127 G/l dont 47 % myélémie et 10 % de myéloblastes

Plaquettes : 548 G/l.

- Myélogramme : identique au précédent.

- La biopsie médullaire (Pr BRYON) : montre une moëlle riche, hypercellulaire avec hyperplasie granuleuse ; quelques zones plus matures sans signe de transformation.

La culture de moëlle est typique d'une L.M.C. en poussée hyperleucocytaire, sans augmentation anormale des clusters.

Un traitement au Busulfan (0,1 mg/kg/j) est institué le 20.03.1980.

Ce jour, l'état clinique est excellent, la rate et le foie non perçus.

La NFp montre toujours une hyperleucocytose à 39,5 G/l.

==== Le 28.04.1980, soit 1 mois après, la 1 ère rémission est obtenue.

L'examen clinique est négatif, la NFp est normalisée :

GR : 4,48 T/l

Hb : 125 g/l

GB : 6,1 G/l

PN : 55

PE : 6

PB : 0

Plaquettes : 177 G/l.

Le traitement est alors interrompu.

==== Le 06.05.1980 : cette rémission est confirmée par un examen clinique négatif, une NFp normale :

GR : 5 T/l

Hb : 158 g/l

GB : 6,9 G/l

PN : 62

PE : 4

PB : 5

Plaquettes : 148 G/l.

- Le myélogramme : est riche, composé de 65 % de granuleux à tous les stades, 25 à 30 % d'érythroblastes très macrocytaires avec des signes de dysérythropoïèse. Discrète augmentation des éosinophiles et basophiles. Bons

mégacaryocytes. La culture des précurseurs granuleux du 17.06. est normale, signant la rémission de la L.M.C..

==== Le 05.08.1980 : se produit la 1 ère rechute granuleuse : alors que l'examen clinique est négatif, la NFp montre :

GR : 4,2 G/l	Hb : 174 g/l
GB : 18 T/l	PN : 63
	PE : 2
	PB : 1
Myélocytes : 4	
Métamyélocytes : 5	
Plaquettes : 190 T/l.	

- Le myélogramme est à nouveau très riche avec prédominance des éléments granuleux à tous les stades de maturation, les autres lignées sont présentes.

La culture de moëlle montre une rechute granuleuse sans signe de métamorphose (rapport cluster/colonies : normal).

Le Busulfan est repris à la dose de 2 cps 1/2 par jour (0,1 mg/kg/j), pendant 1 mois, entraînant une 2 ème rémission en 3 semaines, avec chute secondaire des leucocytes et des plaquettes :

- NFp du 29.08. :

Hb : 135 g/l			
GB : 7,8 G/l	PN : 70	PE : 9	PB : 1
Plaquettes : 135 G/l.			

- La dernière NFp connue est celle du 30.09., soit 2 semaines après l'arrêt du Busulfan :

Hb : 136 g/l			
GB : 3,2 G/l	PN : 67	PE : 0	PB : 0
Plaquettes : 60 G/l.			

AU TOTAL :

Il s'agit d'un enfant de 15 ans 1/2 présentant une L.M.C. typique, sans critère de gravité initial ; une 1 ère rechute granuleuse est survenue à 8 mois d'évolution entraînant la reprise du Busulfan amenant une 2 ème rémission, alors que l'on possède 10 mois de recul actuellement.

DATE	12.12.79	07.01.80	20.03.80	28.04.80	06.05.80	05.08.80	29.08.80
CLINIQUE							
Rate :	5 cm	0	0	0	0	0	0
Foie :	3 cm	0	0	0	0	0	0
Autres :	Laryngite.	0	0	0	0	0	0
NFP							
Hb (g/l) :	149	130	152	125	158	174	135
PN :	47	35		55	62	63	70
GB (G/l) PE :	78	127	39,5	6,1	6,9	18	7,8
PB :	3	2		0	4	2	9
Myélémie :	27	47	12	0	5	1	1
Myéloblastes :	1	10	0	0	0	9	0
Plaquettes (G/l) :	365	548	184	0	148	0	0
MYELOGRANNE							
Richesse :	- Riche	Idem			Idem +	- Très riche	
Composition :	Granuleuse				Discrète éosinophilie et basophilie	Surtout granuleuse	
	Abondants Mégacaryocytes						
BIOPSIE MEDULLAIRE							
		Riche. Hyperplasie granuleuse, disparition du tissu adipeux. Pas de signes péjoratifs					
CULTURE DE MOELLE		L.M.C. en poussée myélocytaire			L.M.C. en rémission	L.M.C. en poussée granuleuse	
CARYOTYPE	Ph 1						
P. A. L.	0/400						
TRAITEMENT			Début Busulfan X 1 mois			Reprise Busulfan	
COMMENTAIRES	L. M. C. en première poussée myélocytaire				Première rémission	Première rechute granuleuse	Seconde rémission

Tableau n° 8 : Evolution clinique de VIR. Richard

Chapitre II :

SYNTHESE DES 8 OBSERVATIONS

1° - ETIOLOGIE

a) Age de début étalé entre 18 mois et 15,5 ans dont 2 cas ont 4 ans et moins.

Ces 2 cas ont une durée de survie de 28 et 29 mois alors que la durée de survie des 8 cas est comprise entre 10 mois et 70 mois , la survie des 4 enfants décédés allant de 11 à 29 mois.

b) Sexe : 5 garçons, 3 filles.

c) Antécédents particuliers : aucun, en dehors du cas n° 4 (antécédents familiaux de décès par "cancer de rate" et leucémie).

2° - TABLEAUX CLINIQUES

A LA PERIODE DU DIAGNOSTIC (Tableau 9)

a) Signes cliniques :

Présence de signes fonctionnels et/ou généraux dans les 8 cas :

- asthénie : 3
- épisodes fébriles : 4
- épisodes ORL ou voies aériennes supérieures : 2
- hémorragie buccale : 1
- dyspepsie post prandiale + douleur abdominale : 1
- dyspnée + pesanteur abdominale : 1
- "gros ventre" : 2
- paraplégie flasque : 1.

Splénomégalie : présence : 7 cas
absence : 1 cas (n° 5)

Hépatomégalie : présence : 3 cas
absence : 5 cas

Adénomégalie : 0 cas.

b) Examens paracliniques :

- NFp :
 - Anémie $< 120 \text{ g/l}$: présence : 7 cas
absence : 1 cas (n° 8)
 - Hyperleucocytose $> 30 \text{ G/l}$: 6 cas
 $< 30 \text{ G/l}$: 2 cas
 - Thrombocytose $> 500 \text{ G/l}$: 4 cas
 $< 500 \text{ G/l}$: 4 cas
 - Thrombopénie $< 150 \text{ G/l}$: 0 cas

- . Basophilie $\begin{matrix} > 6 \% : 2 \text{ cas} \\ < 6 \% : 6 \text{ cas} \end{matrix}$
- . Myélémie $\begin{matrix} > 30 \% : 5 \text{ cas (dont le cas n° 8 -27 \% -)} \\ < 30 \% : 3 \text{ cas} \end{matrix}$
- . Blastose: $\begin{matrix} > 30 \% : 1 \text{ cas (cas n° 1)} \\ \text{comprise entre 5 et 30 \% : 2 cas (dont cas n° 4)} \\ < 5 \% : 5 \text{ cas.} \end{matrix}$

- Myélogramme :

- . Richesse et prédominance granuleuse : 8 cas.
 - augmentée : 3 cas dont 2 cas $> 30 \%$ correspondant aux cas 1 et 2 (acutisations inaugurales), et 1 cas où l'augmentation n'est pas précisée. (cas n° 3).
- . Blastose :
 - normale ($< 5 \%$) : 5 cas.
- . Basophilie : 1 cas (cas n° 3 avec basophilie périphérique).

- Biopsie de moëlle (B.M.) :

réalisée dans 6 cas (pas de B.M. dans les 2 L.M.C. d'emblée acutisées).

- . Richesse + hyperplasie granuleuse : 8 cas.
- . Fibrose initiale augmentée : présence : 1 cas (n° 3)
absence : 5 cas.

- Culture de moëlle :

pratiquée dans 1 cas à la phase du diagnostic (cas n° 8), montrant une poussée hypergranuleuse avec rapport cluster/colonie normal.

- P.A.L. :

effondrées dans les 7 cas où leur dosage a été pratiqué.

- Caryotype :

- . Chromosome Ph 1 dans les 8 cas, dont 1 cas de Ph 1 masqué (cas n° 6).
- . Anomalies additionnelles : 1 cas (cas n° 3) mais il n'y a pas eu d'étude par les techniques de Banding).

- Bilan de coagulation :

- . normal : 7 cas
- . troubles de la fonction plaquettaire : 1 cas (cas n° 5).

c) En résumé, tableaux cliniques initiaux :

- L.M.C. d'emblée acutisée : 2 cas

- L.M.C. en phase chronique : 6 cas

Parmi ces 6 cas :

. absence de signe de mauvais pronostic : 3 cas, tous en vie dont 2 sont en phase chronique stable avec un recul respectivement de 70 et 10 mois, et 1 cas est en métamorphose depuis le 12ème mois d'évolution avec un recul total de 17 mois (cas n° 7).

. présence de signes de mauvais pronostic :

- 1 signe : 1 cas en vie sans métamorphose avec un recul de 32 mois (cas n° 6) ;

- 2 signes : 1 cas avec métamorphose à 28 mois et décès à 29 mois d'évolution (cas n° 5) ;

- 4 signes : 1 cas avec métamorphose précoce (7 mois) et décès à 15,5 mois (cas n° 3).

d) Traitement d'attaque subi lors du premier assaut :

- Busulfan : . seul : 3 cas dont 2 en vie,
 . associé à Hydroxyurée + leucophérèses, suivi du protocole EORIC :
 2 cas en vie (cas n° 6 et 7) ;

. seule : 0 cas

- Hydroxyurée : . en complément de la radiothérapie : 1 cas
 . associée au Busulfan + leucophérèses : 2 cas ;

- Radiothérapie splénique : . suivie par Hydroxyurée : 1 cas
 . en complément du Busulfan + Hydroxyurée + leucophérèse : 1 cas (n° 7) ;

- Protocole Lyon I : 2 cas (cas 1 et 2 : acutisation inaugurale).

3° - TABLEAUX EVOLUTIFS

a) Durée de la phase de première rémission : elle est comprise entre 2 et 13 mois.

b) Absence de métamorphose : 3 cas tous encore en vie avec un recul respectivement de 10, 32 et 70 mois.

c) Cas n° 5 : CER. Pierre isolé du fait de son tableau particulier : L.A.M. Ph 1+ avec des rechutes cliniques de type L.A.L..

d) Métamorphose : 4 cas dont 1 cas en vie avec un recul de 17 mois

Le cas n° 1 (T.A. inaugurale suivie d'une rémission complète avec apparition secondairement d'une phase chronique typique) a été inclus ici.

- Signes cliniques apparus en début de métamorphose :

- . osseux : 1 cas (n° 3)
- . état général, pâleur : 3 cas
- . réapparition d'une splénomégalie : 4 cas.

- Examens paracliniques perturbés en début de métamorphose :

- . NFP : anémie, Hb < 120 g/l : 4 cas,
thrombopénie < 150 G/l : 1 cas,
thrombocytose > 500 M : 3 cas dont 1 cas ayant évolué vers une
thrombopénie secondaire (n° 5),
blastose > 30 % : 1 cas (n° 8).

- . Myélogramme : blastose > 30 % : 2 cas.

- . Biopsie médullaire : fibrose réticulinique : 1 cas,
présence d'îlots de myéloblastes : 3 cas,
1 cas de biopsie non refaite (cas n° 3).

. Culture de moëlle pathologique : 1 cas étudié : cas n° 7 en vie 5 mois après les premiers signes de métamorphose.

- . Caryotype : aucune anomalie additionnelle retenue.

e) Résultat global :

- vivants : 4 cas
- décès : 4 cas, dont 2 acutisations d'emblée,
2 acutisations secondaires.

f) Cause immédiate des décès :

4 cas décédés après acutisation :

- pancytopénie périphérique avec hypoplasie médullaire : 3 cas.
- cachexie : 2 cas.
- coma avec hémiplégie : 1 cas.
- choc septique : 1 cas.

CAS	AGE > 4 ANS	SEXE	SIGNES CLINIQUES	SPLÉNOMÉGALIE	HEPATOMÉGALIE	ANÉMIE < 120 g/l	LEUCOCYTOSE > 30 G/L	THROMBOCYTOSE > 500 G/L	BASOPHILIE > 6 %	BLASTOSE 30 %	BLASTOSE 5 à 30 %	MYÉLÉMIE 30 %	BLASTOSE MULLAIRE	MYELOFIBROSE	CARYOTYPE	DURÉE DE LA PREMIÈRE REMISSION (mois)	DELAI DE SURVENUE M.E.T. (mois)	SIGNES CLINIQUES	ANÉMIE < 110 g/l	THROMBOPÉNIE < 150 G/L	TROMBOCYTOSE > 500 G/L	BASOPHILIE > 6 %	BLASTOSE SANG > 30 %	BLASTOSE MOELLE > 30 %	MYELOFIBROSE	ILOTS MYELOBLASTES	CULTURE DE MOELLE ANORMALE	ANOMALIE CARYOTYPE	DURÉE SURVIE (mois)	ETAT ACTUEL DU MALADE
1	-	F	Rhino-Pharyng.	+	-	+	-	-	+	-	-	+	Non étudiée	PH 1	7	T.A. inaugurale	Rate	+	+	+	+	+	+	Non étudiée	-	28	Décédé par cachexie			
2	+	M	Pâleur Asthénie Fièvre	+	+	+	+	+	-	+	+	+	Non étudiée	PH 1	2	T.A. inaugurale	Rate testicules, peau, neuro-meninges	+	+	+	-	-	-	Non étudiées	Non étudiées	11	Décédé par aplasie + coma			
3	+	M	Asthénie Fièvre	+	-	+	+	+	+	+	+	-	+	PH 1 + Mitoses hypodiploïdes	6	7	Rate Signes osseux	+	+	-	-	+	+	Non étudiée	-	15,5	Décédé par aplasie + mauvais ét. génér.			
4	+	M	Fièvre	+	-	+	+	-	-	+	+	+	-	PH 1	9	0	—	-	-	-	-	-	-	-	-	70	En vie bonne santé			
5	-	M	Hémorrag. buccale	-	-	+	-	+	+	-	+	-	-	PH 1	13	28	ét. gén. pâleur	+	+	+	+	-	+	Non étudiés	-	29	Décédé par aplasie			
6	+	F	Douleurs abdom. Asthénie Paraplégie	+	+	+	+	+	-	+	+	+	-	Ph1 masqué inv 5 t (9, 13) t (17, 22)	12	0	—	+	après splénectomie	-	-	-	-	-	-	32	En vie Bonne santé			
7	+	F	Dyspnée Dyspepsie pesanteur	+	-	+	+	-	-	+	+	+	-	PH 1	2	12	Rate	+	-	-	+	+	+	+	-	17	En vie Bonne santé			
8	+	M	Pharyn-gite. Laryngite	+	+	+	+	-	-	+	+	+	-	PH 1	8	0	—	-	-	-	-	-	-	Non étudiés	-	-	10	En vie Bonne santé		
9	6	5 M-3 F	8	7	3	7	6	4	2	1	2	5	3	1	8 PH 1			5	5	2	4	2	1	2	2	3	1	0		4 enfants décédés 4 enfants vivants

TABLEAU INITIAL

TABLEAU EVOLUTIF

N° 9 : TABLEAU RECAPITULATIF DU TABLEAU INITIAL ET DU TABLEAU EVOLUTIF DES 8 OBSERVATIONS

DEUXIEME PARTIE

**ETUDE DE LA
LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE
DE L'ENFANT
SELON LA LITTERATURE**

DEFINITION :

La LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE (L. M. C.) est un syndrome myéloprolifératif chronique concernant surtout la lignée granuleuse, caractérisée par une anomalie chromosomique, le chromosome Philadelphie (Ph 1), et une issue toujours fatale due à sa transformation blastique quasi-inéluctable.

Nous excluons de l'étude la Leucémie Myélomonocytaire Juvénile.

Chapitre I : PHYSIOPATHOLOGIE

Dans l'étude des mouvements cellulaires et de la pathogénie de la L.M.C., deux méthodes en particulier contribuent à leur compréhension : la culture de progéniteurs granuleux et le caryotype.

C'est pourquoi nous développerons un peu plus les apports fournis par ces méthodes d'investigations.

A - LA CELLULE SOUCHE TOTIPOTENTIELLE (23)

Les premiers travaux ont porté sur l'animal et ont permis de définir la cellule souche comme entité fonctionnelle : cellule capable de protéger la souris des conséquences d'une irradiation léthale.

Ces cellules, ainsi appelées cellules souches, sont capables d'un autorenouveau perpétuel.

Les progéniteurs différenciés dans le sens granuleux ou érythroblastiques ne sont pas des cellules au vrai sens du terme, car incapables d'un autorenouveau indéfini ; ils dérivent directement de la cellule souche.

Cette cellule, capable chez la souris irradiée de former des nodules myéloïdes spléniques après une injection, est encore appelée : CFU-S (Colony/Forming Unit in Spleen).

Une étude récente (ABRAMSON) chez la souris a permis de mettre en évidence la parenté de la CFU-S et des précurseurs lymphoïdes.

in vitro, Chez l'homme, on ne dispose pas encore de moyens d'étude de cette CFU-S. Par contre, dans la L.M.C., la cellule souche présente trois anomalies :
(différenciée dans le sens granuleux (G¹/CFU-C))

1° - Normalement 20 à 40 % des ^{G¹}CFU-C sont en phase de synthèse d'ADN (phase S du cycle cellulaire). Or dans la L.M.C. des expériences de suicide à la Thymidine Tritiée ou l'Hydroxyurée ont montré que seulement 10 % de cellules souches sont en phase S, pourcentage donc très abaissé.

2° - Les études de densité montrent une diminution par rapport à celle de ^{G¹}CFU-C d'un sujet normal.

3° - Le caryotype réalisé sur les ^{G¹}CFU-C de L.M.C. montre la présence du Ph 1.

Ces anomalies persistent pendant les rémissions de la phase chronique, confirmant le caractère apparent des rémissions induites par le traitement.

Cependant la persistance de CFU-C normales dans la L.M.C. est postulée par les données conjointes des cultures de progéniteurs granuleux (travaux de CHEVERNICK cités dans (60) et de SINGER (79)) et données cytogénétiques des observations de moëlle rendue partiellement ou totalement Ph 1 négative (Ph 1 -) par une chimiothérapie intense en phase chronique (60), (81).

Cette CFU-S peut être conservée en azote liquide à -196°C sans altération de ses capacités à former des colonies in vivo. Cette capacité est à la base des essais actuels de greffe de moëlle ou de sang périphérique autologue dans la L.M.C. en particulier.

B - APPORT DE LA CULTURE DE PROGENITEURS GRANULEUX DANS L'ETUDE DE LA L.M.C.

1° - PRINCIPE ET BUTS :

Cette méthode consiste à cultiver in vitro des progéniteurs granuleux (GM CFU-C) en provenance de la moëlle ou du sang périphérique, puis à étudier l'aspect des cultures à une date donnée. Outre son rôle fondamental dans la compréhension de la cinétique granuleuse dans la L.M.C., elle constitue un apport diagnostic important des différentes phases évolutives de la maladie ; ainsi elle se propose de prévoir l'apparition d'une métamorphose, tournant dans l'évolution de la L.M.C..

2° - METHODES ET TECHNIQUES (23) :

- Le prélèvement :

consiste en 1 à 2 ml maximum de sang médullaire sur Héparine sans Phénol, pour la culture de moëlle, ou 5 à 10 ml de sang périphérique pour la culture de sang périphérique.

- La séparation des cellules nucléées :

s'obtient par sédimentation, par la technique du "buffy-coat", ou par passage sur un gradient de Ficoll.

Les cellules nucléées sont alors lavées avec du milieu de culture pour éliminer le plasma qui généralement modifie les conditions de culture, puis comptées.

- Plusieurs milieux de culture :

sont utilisés, tous enrichis en particulier avec du sérum de veau foetal.

Le milieu semi-liquide employé est généralement de l'Agar (meilleure lecture des microclusters qu'avec la Méthylcellulose) à une concentration de 0,3 %. Pour la moëlle, on plante 1 à 2×10^5 cellules/ml, et 2 à 3×10^5 cellules/ml pour le sang périphérique.

La sous-couche nutritive est constituée par un milieu leucocytaire ou placentaire à 10 ou 20 %, placé dans de l'Agar à 0,5 %. Ainsi est fourni le C.S.A. (Colony Stimulating Activity) nécessaire à la pousse.

- Les lectures :

sont réalisées au bout de 7 à 14 jours d'incubation à 37° en atmosphère saturée en eau et à 7,5 % de CO_2 ; les agrégats (clusters) et colonies sont comptés avec un microscope inversé.

On distingue en effet en fonction de la taille :

- . les colonies (plus de 40 cellules),
- . les clusters (3 à 40 cellules) eux-mêmes divisés en microclusters (3 à 20) et en macroclusters (20 à 40 cellules).

Les résultats sont exprimés en nombre/ 10^5 cellules plantées ou nombre/ml de sang. Les clusters apparaissent vers le 4^{ème} jour et disparaissent après le 7^{ème} jour (évolution vers une colonie ou dispersion des cellules matures) ; ils sont souvent invisibles au 14^{ème} jour ; la production anormalement élevée de clusters est un signe de métamorphose, donc importante à évaluer.

La culture des progéniteurs granuleux permet donc dans la L.M.C. :

- de réaliser des études complémentaires sur la ^{Gr}CFU-C (cf paragraphe 1),
- d'étudier les variations du nombre de CFU-C au cours de l'histoire de la maladie que nous étudions, maintenant,
- de préciser le rôle de la rate dans la cinétique granuleuse.

3° - RESULTATS COMPARATIFS DES DIFFERENTS AUTEURS :

- chez un sujet normal :

Le nombre de CFU-C dans la moëlle humaine normale varie entre 1500 et 5000/ml de moëlle ; dans le sang circulant on en trouve beaucoup moins (20 à 60/ml de sang).

- chez un sujet porteur de L.M.C. :

. phase chronique évolutive :

Le nombre de CFU-C médullaires augmente légèrement ou est normal (23), (60), (87), en revanche dans le sang leur nombre est très augmenté pour la plupart des auteurs (23), (56), (60).

Si l'aspect et la taille des colonies sont normaux témoignant d'une maturation normale, l'étude qualitative des CFU-C montre des anomalies qualitatives ne disparaissant pas sous traitement (cf paragraphe A).

Il semble exister une corrélation entre le nombre de CFU-C circulantes et la leucocytose (60), (87), (88), mais ce point est discuté (56), (73).

Par contre, il n'y a pas de relation avec la monocytose, le nombre de cellules jeunes et la durée de survie des malades.

Il semble cependant que si le nombre de CFU-C est très élevé, la rémission soit plus difficile à obtenir (56), (60), (87), ceci étant contesté par RHODES (73).

. phase chronique traitée :

Il y a un retour à la normale du nombre de CFU-C circulantes (23), (60), (88).

. phase "accélérée" ou métamorphose et phase blastique :

Le nombre de CFU-C augmente énormément, par rapport à la phase chronique (56), (60), (87), mais les valeurs sont souvent très étagées (73). Il n'y aurait pas de relation avec la leucocytose, le nombre de cellules immatures.

En revanche, pour plusieurs auteurs dont (2), (24), (60), il existe une relation étroite entre la croissance anormalement élevée de clusters, alors qu'il se produit un blocage dans la formation de colonies, et la survenue d'une métamorphose.

Ceci confère à la culture in vitro, pour les auteurs, un rôle très important dans la détection précoce de la métamorphose.

Sur son étude de 47 patients porteurs de L.M.C., COIFFIER (24) a obtenu 5 types de pousses :

- a. augmentation des colonies et clusters avec rapport clusters/colonies normal, (phase chronique granulocytaire),
- b. augmentation des clusters avec rapport clusters/colonies anormal (>10),
- c. macroclusters sans colonies,
- d. microclusters sans colonies,
- e. peu ou pas de colonies alors que la densité cellulaire est normale lors de la biopsie de moëlle.

Ainsi sur 17 cas de pousses a., 2 ont présenté une métamorphose à 6 et 12 mois après. Sur 30 cas ayant une croissance pathologique (b., c., d., e.), 22 ont présenté une métamorphose avec une médiane de 9 mois après la culture in vitro.

De plus, il semble exister une corrélation entre le type e. et l'acutisation ultérieure sur le mode lymphoblastique.

Ses travaux rejoignent ainsi ceux de MOORE ; pour ces deux auteurs, l'échec des essais de détection réalisés par d'autres auteurs, (56), (73), (87), viendrait de leur lecture trop tardive des pousses (14^{ème} jour au lieu du 7^{ème} jour) expliquant l'absence des clusters, éléments fondamentaux du dépistage de métamorphose.

4° - LA CULTURE DE PROGENITEURS GRANULEUX A EN OUTRE UN ROLE DANS LES GREFFES :

- Grefe autologue :

Elle permet de vérifier la viabilité, avant leur réinjection, des cellules souches sanguines ou médullaires prélevées en phase chronique et congelées.

- Allogrefe :

Elle peut dépister les receveurs possédant un inhibiteur sérique, (anticorps par exemple) associé à un rejet rapide de la greffe.

C - CINETIQUE CELLULAIRE ET GRANULOPOIESE DANS LA L.M.C. :

1 - L'ELEVATION DU NOMBRE DES CELLULES GRANULEUSES :

s'explique par plusieurs mécanismes (4), (11), (12), (29) :

- Extension des zones médullaires actives (en particulier petits os des extrémités) et hématopoïèse splénique.

- Accroissement de la formation des précurseurs myéloïdes à partir des cellules souches en dépit d'une diminution d'une division des myéloblastes et d'une augmentation du temps de maturation vers le stade de polynucléaires.

- Augmentation de la durée de vie des cellules granuleuses et diminution de leur migration tissulaire ou diapédèse.

- Capacité des cellules granuleuses jeunes circulantes à repasser dans la moëlle pour s'y diviser et donner de nouvelles cellules matures.

- Certains pensent qu'il existe d'emblée une population cellulaire à cinétique lente qui sera plus tard responsable de la transformation aigue.

2 - REGULATION DE LA GRANULOPOIESE NORMALE ET DANS LA L.M.C. :

a) La croissance in vitro des GM CFU-C est entièrement dépendante de facteurs de croissance appelés CSA (Colony Stimulating Activity) ou CSF (Colony Stimulating Factor), (23), (88). Ce facteur est sécrété par les macrophages et les monocytes sous l'action d'endotoxines bactériennes, et des lymphocytes T lors d'une stimulation antigénique.

Il s'agit d'un feed-back positif.

Il existe parallèlement un mécanisme de feed-back négatif : les polynucléaires neutrophiles (PN) sécrètent une molécule inhibant la sécrétion de CSA : le CIA (Colony Inhibiting Activity). Le PN sécrète également un chalone agissant en inhibant la mise en cycle des précurseurs granuleux. En fait, les mécanismes sont plus complexes et de nouveaux facteurs de régulation sont en cours de recherche.

b) Dans la L.M.C., le CSA semble jouer un rôle dans sa pathogénie :

- Si certains pensent à une anomalie qualitative du CSA (28), d'autres, plus nombreux mettent en cause une sensibilité anormale au CSA de la cellule souche totipotentielle (60).

- Des signes sont en faveur de la persistance d'une régulation dans la L.M.C., (68), (88). Par exemple, il existerait une relation inversement proportionnelle entre le taux de division des myéloblastes et la leucocytose. Il en serait de même pour les taux de CSA et la leucocytose.

3 - LES FONCTIONS CELLULAIRES DES GRANULEUX DANS LA L.M.C. SONT GLOBALEMENT CONSERVEES :

puisque l'on peut les transfuser efficacement à des malades en aplasie.

Néanmoins, il existe des anomalies qualitatives de ces leucocytes, qui augmentent souvent au fur et à mesure de l'évolution (excès de noyaux uni ou bilobés, anomalies de type Pelger, cytoplasme dégranulé, discordance de maturation entre le noyau et le cytoplasme).

L'activité phosphatase alcaline leucocytaire (67) est présente dans le PN mature et le métamyélocyte neutrophile. Elle concerne les polynucléaires nouvellement formés, le taux diminuant avec l'âge des cellules.

Dans la L.M.C. leur chute, voire leur absence est caractéristique mais non pathognomonique de la L.M.C..

4 - ROLE DE LA RATE DANS LA GRANULOPOIESE DE LA L.M.C.

Bien que son rôle soit mieux connu, de nombreuses interrogations persistent actuellement.

a) Depuis longtemps la métaplasie myéloïde de la rate est bien connue.

b) Des essais de culture de rate après splénectomie ont été réalisés : RHODES (73) remarque que si le taux de CFU-C circulantes n'est pas modifié de façon significative chez l'ensemble des patients, en revanche il est notable que chez 3 d'entre eux, le taux de CFU-C circulantes après splénectomie a chuté de façon considérable.

Une autre étude (63) a montré l'augmentation très importante de CFU-C dans la rate et la veine splénique par rapport à l'artère splénique, montrant le rôle prépondérant de la rate dans la L.M.C..

c) Des études cytogénétiques (ZACHARIA cité dans (69)), ont montré que la rate est parfois le site privilégié de l'apparition de clones anormaux (accumulation ou prolifération élective ?), or on connaît la possibilité, pour les cellules d'origine splénique, de passer dans la circulation et de coloniser la moëlle (11), (68), expliquant son rôle important dans les rechutes granuleuses, et laissant évoquer la genèse possible de métamorphose et acutisation dans la rate.

Ces derniers aspects, expliquent le renouveau actuel de l'intérêt pour la splénectomie, très controversée, dont nous reparlerons plus loin.

D - APPORT DU CARYOTYPE DANS L'ETUDE DE LA L.M.C.

1 - MORPHOLOGIE

Il existe dans la L.M.C. une anomalie chromosomique particulière ; celle-ci a été découverte en 1960 par NOWEL et HUNGERFORD qui pensaient à une délétion des bras longs d'un chromosome du groupe G (G q -).

CASPERSSON, par la technique de Banding utilisant la fluorescence de

la moutarde de Quinacrine a montré que l'anomalie intéressait le chromosome 22.

Plus récemment, ROWLEY a montré qu'il ne s'agissait pas d'une délétion, mais d'une translocation, habituellement (9q +, 22q -). Le niveau de cassure est habituellement le même (q34, q11).

Il existe environ 10 % de translocations différentes, (37), (54), (69) :

- soit inhabituelle, intéressant le chromosome 22 et un autre chromosome que le 9 ;

- soit complexe (comprenant toujours au moins le 22 et le 9), le remaniement obtenu peut alors faire croire à l'absence de Ph 1 (Ph 1 masqué).

Ces translocations inhabituelles et complexes seraient plus fréquentes chez l'enfant (20), et ne sembleraient avoir aucune corrélation avec la clinique, l'hématologie, le pronostic (20), (54), (69).

2 - LOCALISATION

Elle existe dans toutes les cellules de la lignée myéloïde, dans la moëlle, et dans le sang périphérique lorsqu'il y a une hyperleucocytose élevée avec de nombreuses formes jeunes.

Elle n'a jamais été trouvée dans la lignée lymphoïde ni fibroblastes médullaires.

Présente au moment du diagnostic dans la moëlle et le sang, cette anomalie persiste en général dans la moëlle seule lors des rémissions, dans un petit nombre de cas cependant le pourcentage de cellules Ph 1 + peut diminuer, et exceptionnellement le clone Ph 1 disparaître lors des rémissions.

Il pourrait alors exister une relation proportionnelle entre la durée de survie et le pourcentage de cellules Ph 1 - apparues après le traitement initial (29), (31), (36), (69), (81), discutée par LAWLER (54).

3 - DES ANOMALIES ADDITIONNELLES PEUVENT SURVENIR EN COURS D'EVOLUTION

a) La perte d'un chromosome Y, assez fréquente, est de signification très discutée : témoin d'un pronostic peut-être plus favorable (69), elle pourrait traduire un simple vieillissement prématuré de la moëlle (54), (85).

b) D'autres anomalies, fréquemment remarquées, paraissent attachées au pronostic :

- chromosome 8 supplémentaire,
- duplication du Ph 1 (sans duplication du 9q +),
- translocations additionnelles,
- perte d'un 17,
- Isochromosome des bras longs du 17 : i (17q),
- hyperdiploïdies parfois très importantes (50 à 60 chromosomes),
- la présence d'un 19 en excès est beaucoup plus rare, celle d'un X en excès est exceptionnelle.

Les anomalies les plus significatives d'une métamorphose ou d'une acutisation sont pour tous les auteurs : l'i (17q), la duplication du Ph 1, les hyperdiploïdies.

Cette apparition d'anomalie témoignant de la formation d'un nouveau clone pathologique est fréquente (60 à 80 % des métamorphoses), (62), (69), mais peut être absente ; il n'y a pas de corrélation démontrée entre leur présence et leur type, et l'aspect cytologique des blastes ou l'allure clinique de la maladie (69).

c) Leur présence lors d'une transformation aigüe (TA) lymphoblastique confirmée par la cytologie, l'étude des Ag de membrane, la cytochimie, fait naître l'hypothèse d'une anomalie ayant touché un précurseur des cellules lymphoïdes (55).

La constatation par de nombreux auteurs (3), (16), (26), (85), d'une hypodiploïdie lors de la phase d'acutisation est souvent corrélée à la présence d'un taux élevé de t d t (terminal desoxynucleotidyl transferase), et la réaction positive au sérum anti Leucémie Aigüe Lymphoblastique (L.A.L.) (53).

Cette anomalie cytogénétique est alors associée à une réponse favorable au traitement Vincristine, Prednisone. Mais SANDBERG (53) ayant colligé dans son livre toutes les anomalies observées dans la L.M.C., en particulier lors de la transformation aigüe, ne retient qu'un nombre infime de cas d'hypodiploïdies, (essentiellement porteurs d'l 7) : en effet, la plupart des études publiées n'ont pas utilisé les techniques de Banding, et ceci ne permet pas d'éliminer une perte au hasard et non sélective due à un artéfact.

4 - VALEUR DIAGNOSTIQUE ET SPECIFICITE DU CHROMOSOME PH 1

Le chromosome Ph 1 est trouvé dans 90 à 95 % des L.M.C. ; il est pathognomonique et est absent des autres syndrômes myéloprolifératifs (69), cependant :

a) On ne trouve pas de Ph 1 dans certaines L.M.C., typiques par ailleurs. Si dans un certain nombre de cas, on peut incriminer la technique (mitoses insuffisantes ou de mauvaise qualité, non utilisation des techniques de Banding), en revanche on ne peut mettre en doute l'existence de L.M.C. Ph 1 -, qui constituent 5 à 10 % de l'ensemble des L.M.C. (11), (12), (69), (76).

b) Le Ph 1 a été occasionnellement décrit dans des états myéloprolifératifs (polyglobulie de Vaquez (51), (71), splénomégalie myéloïde (8), érythroleucémie, leucémie à mégacaryoblastes, leucémie à éosinophiles (48). Ces états peuvent être considérés comme des formes frontières avec la L.M.C. pouvant donc ne pas remettre en cause la spécificité du chromosome Ph 1.

c) Plus difficile est l'interprétation de la présence du Ph 1 dans un tableau de Leucémie Aigüe.

Ainsi un nombre croissant d'observations de L.A.M. (Leucémies Aigües Myéloblastiques) Ph 1 +, et de L.A.L. Ph 1 + posent un problème de nosologie : s'agit-il de L.M.C. d'emblée acutisées sur le mode myéloblastique ou lymphoblastique, la phase chronique étant passée inaperçue ou absente, ou d'entités

particulières : L.A.L. Ph 1 + ou L.A.M. Ph 1 + ?

Actuellement ce problème n'est pas tranché (48), (59).

5 - LES QUESTIONS SUR LA NATURE ET L'ORIGINE DU CHROMOSOME PH 1 SONT
AINSI POSEES :

a) La localisation habituelle de la translocation peut faire passer à un siège électif de l'action d'un agent étiologique (virus ?).

b) L'apparition d'anomalies supplémentaires tiendrait à une instabilité chromosomique liée à la présence du Ph 1.

c) Les cellules proliférantes ont-elles une origine uni ou multi-cellulaire ?

Actuellement, la théorie monoclonale de la L.M.C. semble prédominer, (54), (60), (69), (79).

Plusieurs arguments sont en sa faveur :

- l'étude de femmes présentant une L.M.C. Ph 1 +, et hétérozygotes pour les gènes A ou B du locus G 6 P D liés à l'X, montre que toutes les cellules myéloïdes du sang et de la moëlle possèdent un seul type de gène, alors que les tissus normaux possèdent 50 % de gène A et 50 % de gène B.

- des observations ont rapporté l'existence du Ph 1 dans un seul clone cellulaire chez des sujets porteurs d'une mosaïque gonosomique.

- des observations ont mis en évidence un remaniement sur un seul chromosome 22, alors qu'il existait un variant morphologique permettant de distinguer les deux chromosomes de la même paire.

En résumé, l'étude de la physiopathologie de la L.M.C. permet de mieux comprendre les méthodes de diagnostic utilisées, l'évolution et le pronostic de la maladie, et les bases de son traitement, que nous envisagerons successivement maintenant.

Chapitre II : SIGNES CLINIQUES ET DIAGNOSTIC DE LA L.M.C. DE L'ENFANT

(4), (5), (6), (7), (12), (15), (18), (21), (32), (74), (75), (89).

1° - ETIOLOGIE

- Fréquence beaucoup plus rare chez l'enfant que chez l'adulte par rapport à l'ensemble des leucémies (1 à 5 % contre 15 à 20 %).

- Age : se voit à tout âge, mais pic de fréquence vers 11 ans.

- Sexe : il existe une prédominance masculine modérée mais nette (1,5 ♂/1 ♀), comme chez l'adulte.

- Facteurs favorisants : en règle générale, on n'en trouve presque jamais chez l'enfant ; chez l'adulte on évoque : les radiations ionisantes (survenue généralement moins de 10 ans après la contamination), les Hydrocarbures aromatiques (Benzène peut-être Toluène).

Il n'existe aucun facteur familial prouvé.

Notre étude confirme la rareté de la L.M.C. chez l'enfant, puisque 8 cas seulement ont été observés dans les Services de Pédiatrie de Lyon et Saint-Etienne, soit 1 cas par an de 1972 à 1979.

Presque tous les âges de l'enfant y sont représentés avec deux extrêmes, (18 mois et 15 ans 1/2).

En fait il n'y a pas de limite d'âge de survenue : en effet, deux cas de L.M.C. Ph 1 + typique ont été publiés chez un nourrisson de 5 mois (9) et même de 7 semaines (GRAIVIER dans (74)).

Nous avons observé plus de garçons que de filles (5 garçons pour 3 filles).

Enfin 1 cas seulement présentait des antécédents familiaux importants, (cas n° 4) : "cancer de rate" et leucémie.

2° - CLINIQUE

a) Les circonstances de découverte sont variables, le plus souvent progressives ; leur apparition soudaine devra faire redouter une transformation aigüe, possibilité rare.

- Pesanteur de l'hypocondre gauche, palpation d'une masse à ce niveau, dyspnée, dyspepsie post prandiale liées à la masse.

- Altération de l'état général (amaigrissement, asthénie, sueurs), fièvre.

- Les douleurs osseuses sont rares chez l'enfant, de même que

- Les complications thrombotiques (priapisme) ou hémorragiques.

- Surprise de découverte d'une NF pathologique.

b) L'examen clinique note :

- Essentiellement une splénomégalie ferme presque toujours présente, habituellement énorme atteignant le pubis et dépassant la ligne médiane qu'il faut évaluer de façon précise grâce à un calque, une radiographie de l'abdomen sans préparation ou une échographie abdominale.

- Parfois une hépatomégalie modérée ; des adénopathies sont trouvées plus souvent que chez l'adulte, (5), (64).

- Rarement des signes hémorragiques.

- L'état général est bon. Il existe volontiers un fébricule sans signe d'appel.

Dans notre étude, des signes fonctionnels et/ou généraux étaient présents dans tous les cas ; une splénomégalie était absente dans 1 cas, modérée dans 1 cas, considérable dans les 6 autres cas.

3 enfants présentaient lors du diagnostic une hépatomégalie dont 1 avait un tableau d'acutisation inaugurale (cas n° 2).

3° - DIAGNOSTIC

Le diagnostic est fourni essentiellement par la NFp, la biopsie médullaire, la culture de moëlle et le caryotype.

- La NFp montre une hyperleucocytose variable parfois considérable (jusqu'à 1000 G/l). La formule montre une myélémie, sans hiatus avec tous les stades de maturation représentés, dont le pourcentage reproduit à peu près celui de la moëlle (métamyélocytes, myélocytes, promyélocytes, myéloblastes).

Il existe volontiers une petite éosinophilie et basophilie.

Il existe souvent une anémie modérée (100 à 120 g/l d'Hb) normochrome normocytaire.

Le taux des plaquettes est normal ou élevé, avec macroplaquettes, exceptionnellement diminué.

- Le myélogramme est souvent peu utile au diagnostic.

L'os est de durée normale, le frottis très riche avec plus de 70 % de cellules granuleuses à tous les stades de maturation.

Les érythroblastes sont abaissés en chiffre relatif ; les mégacaryocytes sont souvent nombreux avec des troubles de maturation, et de possibles micro-mégacaryocytes.

- La biopsie médullaire initiale présente un double intérêt.

.. Elle confirme le diagnostic de syndrome myéloprolifératif : hypercellularité avec disparition des cellules adipeuses, hyperplasie de la lignée granuleuse, nombreux mégacaryocytes volontiers dystrophiques, érythroblastes le plus souvent diminués, rarement normaux ou augmentés avec 20 % de blocage de maturation.

.. Elle présente un intérêt pronostic important grâce à l'examen de la trame fibrillaire de soutien ; celle-ci normale, l'examen a alors valeur de référence en vue de biopsies ultérieures.

La constatation d'une myélofibrose initiale, réticulée le plus souvent, parfois collagène ou mixte, est de mauvais pronostic pour la plupart des auteurs dont (CLOUGH (22)), mais ceci est discuté par certains (34).

En revanche, la présence d'une myéloblastose en îlots est un signe péjoratif par tous les auteurs.

- Le splénogramme, aujourd'hui abandonné, montre une métaplasie myéloïde de la rate.

- En cas d'adénopathie, une ponction est pratiquée à la recherche d'une infiltration granuleuse.

- La culture de moëlle in vitro confirme la poussée hyperleucocytaire de la maladie (augmentation du nombre de colonies et de clusters et permet d'éliminer une suspicion de métamorphose (rapport clusters/colonies normal)).

- Le caryotype, dans 90 % des cas environ, découvre le chromosome Philadelphie défini comme étant une perte d'un bras long du chromosome 22, celui-ci étant le plus souvent transloqué sur un bras long du chromosome 9 : t (9q +, 22q -).

Ce chromosome Ph 1 est dans de rares cas masqué ("Ph 1 masqué") par la présence de translocations complexes, d'où la nécessité absolue de l'utilisation des techniques de Banding pour son identification.

Nous avons vu que dans 5 à 10 % des cas, cet examen est mis en défaut, donnant lieu à une entité maintenant reconnue : les L.M.C. à Ph 1 - .

- Les phosphatases alcalines leucocytaires (P.A.L.) :

sont en général effondrées ; leur chute est caractéristique, mais non pathognomonique de la L.M.C. (65). D'autres causes sont connues :

- hémoglobinurie nocturne paroxystique,
- hypophosphatasémie,
- drépanocytose,
- infections virales (surtout syndromes mononucléosiques),
- purpura thrombopénique idiopathique,
- anémies réfractaires ou aplastiques,

- certaines collagénoses et vascularités,
- leucémie monocyttaire, maladie de Di Guglielmo,
- carcinome endométrial, métastases de cancers divers.

Un taux normal ou augmenté peut cependant se voir, exceptionnellement de façon isolée surtout en cas d'infection bactérienne évolutive, de grossesse ou de crises de goutte, ou plus tard, dans les rémissions spontanées ou induites par le traitement.

Enfin, classiquement le taux de P.A.L. remonte en cas de métamorphose et de crise blastique, mais il existe de nombreux faux-négatifs.

Si les P.A.L. gardent un intérêt dans le diagnostic différentiel à la phase initiale avec d'autres affections où leur taux est élevé (réactions leucémoides, polyglobulie primitive, myélofibrose primitive), en revanche, les nombreuses possibilités d'erreurs dans l'interprétation de variations de leur taux, leur confèrent, pour tous les auteurs, un très faible intérêt pronostic.

- Dé moindre intérêt sont :

- l'histaminémie : augmentée au-delà de 1000 micro g/l, en relation habituellement avec la basophilie ou une neutropénie ;

- le taux de Vitamine B 12 supérieur à 1000 pico g/ml, donc très élevé, avec élévation de la transcobalamine I surtout ;

- l'élévation modérée du lysozyme sérique et urinaire ;

- l'uricémie est souvent élevée et sa surveillance est nécessaire en raison du risque de néphropathie par hyperuraturie ;

- le bilan de coagulation est normal en dehors d'inconstants troubles des fonctions plaquettaires (aggrégabilité plus qu'adhésivité) ;

- le bilan osseux est normal le plus souvent mais il peut exister :

- . une ostéoporose localisée ou diffuse,
- . des lésions condensantes (33).

Cependant la présence d'une pathologie osseuse doit faire redouter une acutisation imminente (61).

Dans notre étude, les données paracliniques initiales étaient les suivantes :

- La NFp :

- . anémie < 120 g/l fréquente (7 cas/8),
- . hyperleucocytose > 30 G/l dans 6 cas,
- . myélémie > 30 %, dans 5 cas,
- . thrombocytose > 500 G/l dans 4 cas/8, dépassant 1000 G/l dans 3 cas,
- . basophilie > 6 % dans 2 cas,

- blastose $\langle 5\%$ dans 5 cas, comprise entre 5 et 30 % dans 2 cas, $\rangle 30\%$ dans 1 cas.

- Le myélogramme : montrait une blastose augmentée dans 3 cas/8, 2 cas correspon-
daient à une acutisation d'emblée ; dans le 3^{ème} cas, elle était associée à
d'autres facteurs de mauvais pronostic (cas n° 3).

- La biopsie de moëlle : a été réalisée dans 6 cas/8 ; seul le cas n° 3 présen-
tait une fibrose réticulinique légèrement augmentée.

- La culture de moëlle a été pratiquée dans 1 seul cas (cas n° 8).

- Le caryotype :

Le chromosome Philadelphie a été trouvé dans les 8 cas lors du diagnostic,
mais dans 6 cas, les techniques de Banding n'ont pas été utilisées : en parti-
culier dans le cas n° 5, ce qui ne permet pas de retenir la translocation
inhabituelle supposée t (8p +, 22q -) ; de même on a vu qu'il fallait inter-
préter avec prudence les mitoses hypodiploïdes observées dans le cas n° 3 en
raison de l'absence de précisions et d'études complémentaires ; ceci ne permet
donc pas de retenir cette anomalie comme de mauvais pronostic.

Dans le cas n° 4, le caryotype sur moëlle a été refait ultérieurement
avec dénaturation.

Au total, 3 cas sur 8, ont un chromosome Ph 1 certain. Dans un de ces cas,
le n° 6, il a été trouvé un Ph 1 masqué par une translocation inhabituelle
(17,22), donnant un aspect de 22q + ; en outre, il existe une translocation
(9, 13) et une inversion péricentrique du 5, l'ensemble réalisant des remanie-
ments chromosomiques complexes touchant 5 chromosomes. De plus cette observa-
tion est particulièrement intéressante par l'existence de marqueurs chromoso-
miques (13p + et 22p +) transmis respectivement par le père et la mère, et
retrouvés dans le caryotype constitutionnel de l'enfant ; en effet, ces deux
marqueurs sont impliqués dans la totalité des mitoses médullaires étudiées.
Ceci est donc un nouvel argument en faveur de la théorie monoclonale de la
L.M.C. (37).

- Les P.A.L. : effondrées dans les 7 cas où leur dosage a été pratiqué, en
particulier dans le cas n° 2 (acutisation inaugurale), confirmant la difficul-
té de leur interprétation. Cependant dans le cas n° 5, la présence de P.A.L.
effondrées a constitué un argument important dans le diagnostic avec une throm-
bocytémie essentielle.

4° - LES COMPLICATIONS

observées en phase chronique sont rares, pouvant cependant révéler la
maladie.

- Crises de goutte liées à l'hyperuricémie.

- Thromboses, veineuses essentiellement, touchant classiquement tous

les territoires, avec 3 localisations principales :

- . neurologiques, en particulier paraplégies de pathogénie discutée (27), réactions méningées ; des polynévrites ont été décrites (10),
- . corps caverneux d'où priapisme, classique mais exceptionnel chez l'enfant (40), (46). Dans leur pathogénie, il est souvent difficile de trancher entre une thrombocytose et un syndrome de leucostase (57),
- . infarctus splénique (douleur, fièvre, subictère) pouvant aussi évoquer une rupture sous-capsulaire de la rate.

- Les Hémorragies rétinienne au fond d'oeil, associées à une congestion veineuse et des infiltrats blancs périvasculaires, seraient plus fréquentes chez l'enfant (5), (12).

Dans notre étude, les complications observées ont été essentiellement vasculaires, liées à la thrombocytose et/ou la thrombopathie.

Mais il est à noter que parmi les 3 cas où le taux des plaquettes initial était supérieur à 1000 G/l, seul 1 cas a développé une complication thrombotique (cas n° 6) où la responsabilité respective de la thrombocytose et de l'hyperleucocytose considérable est difficile à définir.

Dans les 2 autres cas, ainsi que dans les 3 cas supplémentaires de thrombocytose > 1000 G/l observés (2 dans les suites de la splénectomie, 1 en cours d'évolution (cas n° 1)), aucun épisode thrombotique n'a été observé.

Dans le cas n° 5, une thrombopathie, associée à la thrombocytose, a été découverte, due à un déficit en cyclo-oxygénase. C'est dans ce cas seulement que des phénomènes hémorragiques mineurs sont survenus.

La seule complication grave a été observée dans le cas n° 6 :

20 jours après le diagnostic, ayant reçu 15 jours de Misulban, FLO. Marie-Noëlle a présenté une paraplégie flasque de type syndrome haut de la queue de cheval, alors que la plaquettose et la leucocytose étaient considérablement élevées.

Cet incident clinique a motivé une radiothérapie vertébrale, et l'intensification du traitement (Hydréa, leucophérèses). Il a posé une double interrogation ?

- S'agit-il d'une compression médullaire par une tumeur blastique ?

A l'opposé du cas de CORBERAND (27), le recul actuel de 32 mois permet de l'affirmer, cependant la myélographie iodée pratiquée 1 an 1/2 après montre une discrète encoche L2-L3. La pathogénie de cette paraplégie invoque plutôt un syndrome de leucostase intriquée probablement avec la thrombocytose impliquant un phénomène vasculaire (49), (50), (57).

- Quel sera le pronostic fonctionnel et vital ?

La récupération quasi totale des troubles moteurs et sphinctériens est tout à fait remarquable, et exceptionnelle, selon CORBERAND. Cet auteur rapporte que la survie dépasse rarement 1 an après la survenue de cet accident, ce qui n'est pas retrouvé ici.

5° - LA LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE A CHROMOSOME PH 1 NEGATIF DOIT ETRE ISOLEE :

Son existence ne peut plus être mise en doute (11), (12), (76).

Elle se distingue de la forme classique essentiellement par l'absence du chromosome Ph 1 du caryotype, même avec les techniques poussées (Banding). Par contre, dans certains cas sont observées d'autres anomalies chromosomiques, (PHILIPPE).

On lui reconnaît volontiers plusieurs traits particuliers :

- fréquence : 5 à 10 % de l'ensemble des L.M.C.,
- âge moyen plus élevé,
- leucocytose plus modérée (en-dessous de 100 G/l),
- thrombopénie.

Son pronostic plus péjoratif est connu : réponse incomplète au traitement, transformation blastique précoce, survie médiane de 8 à 18 mois avec décès en phase aigüe ou chronique.

6° - LE DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Il élimine :

- les réactions leucémoïdes,
- les autres syndrômes myéloprolifératifs exceptionnels à cet âge,
- la leucémie myélomonocytaire juvénile, caractérisée par :
 - . un âge inférieur à 4 ans,
 - . la clinique : . hémorragies, douleurs osseuses et rashes cutanés, fréquentes,
 - . splénomégalie modérée,
 - . la NFp : hyperleucocytose modérée, formes immatures au-delà de 30 %, hypermonocytose, thrombopénie,
 - . les P.A.L. abaissées,
 - . le taux d'hémoglobuline foetale élevé (10 à 50 %),
 - . une hypergammaglobulinémie,
 - . l'absence du chromosome Ph 1 de règle,
 - . son pronostic redoutable (résistance au Busulfan, rémissions rares et décès dans l'année qui suit le diagnostic).

Ainsi le diagnostic de L.M.C. est souvent aisé, permettant de mettre en oeuvre la thérapeutique adaptée. Mais le problème essentiel reste celui de l'évolution inexorable vers l'aggravation, que nous étudierons maintenant.

Chapitre III : EVOLUTION

L'évolution ne se conçoit actuellement que traitée. Mais il faut avouer que les traitements classiques, s'ils ont beaucoup amélioré le confort du malade pendant la phase chronique, ils n'ont pas empêché, et guère différé, l'apparition de la transformation blastique, stade ultime de la maladie, et n'ont donc guère amélioré la médiane de vie de la L.M.C..

L'évolution se schématise ainsi en trois parties :

- la phase chronique,
- la métamorphose, stade intermédiaire pouvant ou non évoluer vers la troisième phase :
- la transformation blastique ou acutisation.

A - LA PHASE CHRONIQUE

Etape obligatoire, sauf dans les quelques cas de transformations aiguës inaugurales, cette phase correspond typiquement au syndrome myéloprolifératif.

Elle est marquée par une succession de rémissions et de rechutes.

- La première rémission, obtenue généralement en 1 à 2 mois par le Busulfan avec ou sans Hydroxyurée associée, a une durée très variable, mais celle-ci a une très grosse valeur pronostique reconnue par tous.

Sous traitement, l'examen clinique se normalise (diminution de la rate) et l'hyperleucocytose régresse ; il peut persister une discrète myélémie ; l'anémie se corrige ; les P.A.L. peuvent se normaliser. Mais le chromosome Ph 1, s'il disparaît dans le sang, persiste dans la moëlle ; de plus la moëlle peut demeurer hypercellulaire.

Ces traits suggèrent que la rémission n'est en fait qu'apparente.

- Habituellement, elle est suivie de une, puis plusieurs rechutes, à moins qu'une crise blastique n'interrompt le cours évolutif.

- La rechute granuleuse, ou poussée hyperleucocytaire, se définit par une leucocytose supérieure à 15 à 20 G/l, selon les auteurs, amenant à reprendre le traitement ou l'augmenter quand il existe un traitement continu.

- Les rémissions ultérieures sont généralement de plus en plus difficiles à obtenir et de durée de plus en plus courte.

Leur répétition doit faire craindre le passage à l'étape suivante.

B - LA METAMORPHOSE (MET)

1° - DEFINITION (78), (84), (85)

Ce concept récent définit la période transitionnelle, souvent mal limitée dans le temps, où la L.M.C. réagit moins au traitement ; elle correspond à la phase réfractaire de la maladie et se situe donc entre la phase chronique et la transformation aigüe qui peut d'ailleurs en être une manifestation.

2° - EPIDEMIOLOGIE

Elle touche au moins 80 % des sujets porteurs de L.M.C..

Son délai d'apparition est très variable (parfois inaugurale, elle peut se déclarer après plusieurs années) ; cependant compte-tenu de la médiane de survie avoisinant 40 mois, elle survient en général de 30 à 40 mois du diagnostic, le risque de survenue augmente avec le temps.

Plusieurs facteurs interfèrent dans sa genèse :

- . l'absence de traitement et radiothérapie splénique entraînent une survenue plus précoce,

- . une tendance inhérente à l'évolution cytogénétique vers la transformation aigüe ?

- . les rechutes hypergranuleuses augmenteraient le risque de formation d'un clone anormal,

- . l'activité mitogène des traitements (surtout radiothérapie),

- . l'effet sélectif des traitements sur les nouveaux clones (le Busulfan sélectionnerait les clones aneuploïdes Ph 1 +),

- . la rate, et d'autres foyers seraient plus favorables à la genèse de nouveaux clones.

Ceci motive certains à pratiquer une splénectomie précoce.

3° - DIAGNOSTIC

Il s'agit d'une L.M.C. "qui se met à aller mal".

a) Les signes cliniques permettant de la suspecter sont très divers, non spécifiques et peuvent revêtir une allure banale. Ils peuvent aussi manquer au début.

Ce sont des malaises, fièvre inexplicée, sueurs nocturnes, amaigrissement, asthénie.

L'examen montre une augmentation de volume de la rate et/ou du foie.

b) Les signes hématologiques :

. Dans le sang périphérique : il s'agit le plus souvent d'une anémie, d'une moindre sensibilité de la leucocytose et la myélémie au traitement avec parfois une phase de granulopoïèse intense, de l'apparition d'une basophilie.

Un signe précoce est représenté par le maintien d'une leucocytose normale sous traitement au prix d'une anémie et/ou thrombopénie (ceci pouvant être corrigé temporairement par le remplacement du Busulfan, par l'Hydroxyurée).

A côté de ces signes progressifs, la MET peut survenir soudainement sous la forme d'une crise blastique, le plus souvent de type myéloblastique avec des aspects résiduels de L.M.C., en particulier la basophilie.

. Dans la moëlle : on peut trouver une blastose ; mais la moëlle peut être apparemment normale.

. La biopsie médullaire : révèle une augmentation de la fibrose réticulinique et l'apparition d'îlots de blastes au milieu d'une moëlle normale.

Pour BRYON (13), la myélofibrose reste stable au cours de la phase chronique pour s'élever de façon significative au cours de la transformation aigüe ou dans les 6 mois qui la précèdent.

c) L'augmentation des P.A.L. : est inconstante et d'interprétation délicate.

d) Le caryotype : montre dans 60 à 80 % des cas environ, des anomalies additionnelles, envisagées dans l'étude cytogénétique.

e) La culture de moëlle : paraît à l'heure actuelle, être l'examen permettant de dépister le plus précocément possible une MET, permettant de mettre en route une thérapeutique adaptée, mais encore non codifiée, dont le but serait de prévenir son apparition.

Elle montre une augmentation de la formation des clusters avec diminution ou arrêt de la formation de colonies.

5° - CLASSIFICATION PROPOSEE PAR SPIERS (85) DES VARIETES DE MET

- I - MET extramédullaire sans atteinte médullaire
- II - Phase myéloproliférative accélérée sans modification de la blastose
- III - Blastose > 30 % intramédullaire uniquement
- IV - Invasion du sang périphérique ; blastose > 20 % associée à :
 - a. anémie b. thrombopénie (5) c. neutropénie (5)
- V - Extension à d'autres organes.

Le stade II inclut les MET subaigües et chroniques (anémie réfractaire, myélofibrose, thrombocytose).

Les stades III et V incluent les véritables crises blastiques qu'on pourrait subdiviser en variété lymphoïde, myéloïde, érythroïde et mégacaryoblastique.

Cette classification est nécessaire pour étudier des groupes précis de malades avec leur réponse au traitement.

C - LA TRANSFORMATION BLASTIQUE

Elle se caractérise par :

- sa survenue quasi inéluctable dans l'histoire clinique de la L.M.C., constituant environ 80 % au moins des décès ;

- son pronostic redoutable (mort en quelques semaines à quelques mois dans l'immense majorité des cas après la première crise blastique) ;

- son caractère rebelle à toutes les thérapeutiques employées jusqu'à ces dernières années, qui explique l'issue fatale de la L.M.C. en phase d'acutisation et l'absence d'amélioration de la médiane de survie globale de la maladie ;

- sa fréquence par rapport à d'autres syndrômes myéloprolifératifs, ou exposition à des agents mutagènes, probablement liée à l'instabilité génétique du chromosome Ph 1.

1° - MOMENT D'APPARITION

Elle peut survenir à tout moment dans l'évolution de la maladie ; parfois inaugurale, elle peut aussi apparaître brutalement chez un sujet en phase chronique apparemment stable, mais généralement elle survient, annoncée par une période plus ou moins longue de métamorphose.

Un cas particulier est celui des L.M.C. d'emblée acutisées Ph 1 +.

La nosologie de cette entité connue depuis quelques années n'est pas encore parfaitement définie.

Il s'agit cliniquement de tableaux typiques de Leucémie Aigüe Myéloblastique (LAM) ou même lymphoblastique (L.A.L.) dont la particularité est de présenter au caryotype sur moëlle un chromosome Ph 1.

Parfois, quelques atypies du tableau hématologique doivent attirer l'attention : myélémie, basophilie, micromégacaryocytes et plaquettes atypiques, pouvant faire envisager un syndrome myéloprolifératif sous-jacent.

Après un assaut thérapeutique calqué sur celui des Leucémies Aigües, on

voit apparaître généralement, mais pas toujours, un tableau typique de L.M.C. en phase chronique, suivi à plus ou moins brève échéance de rechutes blastiques.

Si le pronostic de ces transformations aigües (TA) d'emblée est moins bon que celui d'une L.M.C. diagnostiquée en phase chronique, il est cependant meilleur, semble-t-il, que celui des acutisations secondaires.

Selon BARTON (3), l'aspect cytologique des blastes de ces TA inaugurales serait plus volontiers lymphoïde que myéloïde.

Nous avons rapporté sur les 8 observations, 2 cas de TA inaugurale de type myéloblastique avec chromosome Ph 1 + .

. Dans le cas n° 1, une rémission totale a été obtenue pendant 7 mois, avec apparition à 5 mois d'évolution d'un tableau typique de L.M.C.. L'évolution s'est faite vers la récurrence des crises blastiques, avec blastose surtout médullaire, dont les rémissions ont été de plus en plus difficiles à obtenir et de durée de plus en plus courte.

. Dans le cas n° 2, après un tableau initial de transformation aigüe myéloblastique, une rémission totale a été obtenue, de durée courte (2 mois). Ensuite l'évolution a été marquée par des rechutes essentiellement cliniques, (testiculaire, neuroméningées, cutanées, osseuse), comparables aux atteintes observées dans une Leucémie Aigüe Lymphoblastique, alors que les examens hématologiques montraient une aplasie presque permanente, entretenue par les réinductions successives.

La durée de survie a été respectivement de 28 et 11 mois, dont très supérieure à la durée de survie habituelle d'une TA secondaire de L.M.C..

Les 2 autres cas de TA étaient secondaires, survenant à 7 mois (cas n° 3) et 28 mois (cas n° 5) avec une durée de survie après la première crise blastique de 8 mois et 1 mois respectivement.

2°- LIEUX DE SURVENUE DE LA TRANSFORMATION AIGUE

De même que la métamorphose, la TA apparaît essentiellement dans la moëlle ; cependant, elle peut survenir dans plusieurs endroits de l'organisme, en particulier dans la rate (66), (68), (69), mais aussi le foie, les ganglions (80), les méninges, plus rarement dans les os au niveau du périoste et des corticales, et les tissus mous (poumons, tube digestif), (38).

La survenue dans ces lieux atypiques expliquerait les échecs de la splénectomie (30), (38), mais ceci n'est pas retenu par d'autres auteurs, certains allant jusqu'à avancer que la splénectomie favoriserait la survenue extramédullaire de la TA (1).

Cette possibilité de survenue extra-médullaire explique la difficulté à définir la TA par des critères hématologiques précis, et les nombreuses possibilités de tableaux cliniques inauguraux de la TA.

De plus, elle incite à rechercher de façon soigneuse les sites extra-médullaires pouvant vouer à l'échec de la thérapeutique (47).

3° - ASPECTS CYTOLOGIQUES DES LEUCOBLASTES - CONSEQUENCES THERAPEUTIQUES

- Dans les transformations aigües secondaires, l'aspect des leucoblastes est le plus souvent celui de myéloblastes, mais dans 10 à 20 % des cas, il prend celui de lymphoblastes, ou plus rarement, de types cellulaires non différenciés ou inhabituels (myélomonocytaire, monocytaire, érythroblastique, mégacaryoblastique).

L'existence d'une double population myéloblastique et lymphoblastique n'est pas exceptionnelle.

- La caractérisation des lymphoblastes est importante pour le traitement et le pronostic. Elle fait appel :

- a. aux études cytologiques et cytochimiques habituelles, et surtout
- b. à l'étude du taux de TdT (Terminal desoxynucleotidyl Transférase enzyme dont le taux est élevé ici, et
- c. aux méthodes immunologiques :

§ si les marqueurs B et T sont généralement absents (3), des antigènes de type B ont été décrits à la surface des blastes pouvant peut-être correspondre aux antigènes Ia de la souris et ainsi caractériser un élément primitif ("pré B") dérivant de la cellule souche totipotentielle (48), (55).

§ l'utilisation de sérums anti L.A.L. est pour JANOSSY (53), avec le dosage de TdT, la meilleure méthode diagnostique de ces TA lymphoblastiques.

Le caractère lymphoblastique est lié à une meilleure réponse au traitement (pourcentage de rémissions plus élevé, et rémissions plus longues) avec une chimiothérapie de type L.A.L. utilisant l'association Vincristine - Prednisone(92).

4° - CLINIQUE ET DIAGNOSTIC

a) Signes cliniques :

Le mode d'apparition est très variable :

- parfois brutal (en quelques jours à quelques semaines) avec apparition de blastes dans le sang périphérique et la moëlle, c'est la crise blastique proprement dite ;

- il peut être beaucoup plus progressif avec aggravation, sur plusieurs mois, des signes cliniques de métamorphose, réapparition d'adénomégalie, de douleurs osseuses.

Ces symptômes ne sont pas modifiés par le type cytologique des blastes.

b) Le diagnostic :

Il est porté essentiellement sur la NFp et le myélogramme avec la présence d'une blastose sanguine et/ou médullaire de 30 % environ, mais ce chiffre varie entre 20 et 50 % selon les auteurs ; de plus, les avis sont partagés sur l'inclusion ou non du taux de promyélocytes dans ce taux.

c) Les autres examens paracliniques :

sont d'intérêt variable. 3 examens sont fondamentaux, d'autant que la blastose n'est pas franche et que l'étape de métamorphose est passée inaperçue.

1. La culture de moëlle : montre des anomalies de la pousse cellulaire in vitro et serait l'examen le plus précocément perturbé avec des anomalies identiques à celles décrites pour la métamorphose (23), (60).

Une absence de colonies avec une densité cellulaire riche à la biopsie de moëlle est en faveur d'une TA lymphoblastique.

2. Le caryotype : montre dans un plus petit nombre de cas (60 à 80 %) des anomalies additionnelles, évocatrices de la formation de clones.

3. La biopsie médullaire : montre essentiellement une augmentation de la myélofibrose, parfois une hyperostose, des plages de myéloblastose.

Les autres examens sont secondaires, en particulier :

- le taux de P.A.L. dont l'ascension est classique ; une augmentation isolée ne peut faire le diagnostic à elle seule, d'autant qu'elle est sujette à des erreurs d'interprétation, et qu'elle peut être absente lors d'une TA.

Dans les TA lymphoblastiques, le tableau biologique serait un peu différent (rareté d'une anémie sévère, blastose plus élevée que dans les TA myéloblastiques, hypoplasie mégacaryocytaire plus sévère), (3), (25).

5° - EVOLUTION

a) Elle diffère selon le type cytologique de blastes :

- le pronostic des TA myéloblastiques est extrêmement sévère : le pourcentage de rémission et la médiane de survie (2 à 4 mois après la première TA) sont très faibles.

Les complications mortelles sont dominées par l'aplasie médullaire avec

pancytopénie périphérique, et les complications neurologiques (49), (50), représentées par :

- . les méningites blastiques,
- . les hémorragies méningées, de très mauvais pronostic,
- . un syndrome de leucostase du aux blastes, fréquemment retrouvé à l'autopsie.

- L'évolution des TA lymphoblastiques est plus favorable avec un pourcentage de rémission plus élevé et une durée de survie après la première TA de plusieurs semaines à plusieurs mois, grâce à une meilleure réponse au traitement (Vincristine - Prednisone).

L'incidence des méningites blastiques est ici plus importante, surtout dans les TA lymphoblastiques inaugurales (48), et dans les rémissions prolongées suivant la première poussée blastique (1), (50), (93).

b) Cependant, l'évolution ultérieure reste dans tous les cas catastrophique, la mort survenant dans un délai variable, malgré les tentatives chimiothérapeutiques.

Ce pronostic redoutable pourrait être modifié par un traitement proposé depuis peu : les greffes autologues de sang périphérique ou de moëlle, que nous envisagerons dans le chapitre Thérapeutique.

Dans notre étude, les 4 enfants décédés sont morts en acutisation.

La cause immédiate du décès a été :

- imprécise (cas n° 1), l'enfant étant décédée à son domicile dans un tableau de cachexie,
- aplasie globale, associée à un coma neurologique (hémorragie intracérébrale ?) (cas n° 2),
- aplasie terminale avec détérioration de l'état général (cas n° 3),
- aplasie thérapeutique (cas n° 5).

Chapitre IV : PRONOSTIC

La connaissance de l'histoire de la L.M.C. permet de mieux comprendre son pronostic effroyable, un des plus péjoratifs de toutes les affections malignes.

Nous étudierons, en nous aidant de la littérature, le problème de la durée de survie avant d'analyser les facteurs connus du pronostic.

Puis nous parlerons des données du pronostic en fonction des examens essentiels.

Enfin nous analyserons les observations en fonction des critères retenus.

A - REVUE DE LA LITTÉRATURE

1° - DURÉE DE SURVIE (82) :

Sokal a repris plusieurs grandes séries pour en tirer les déductions suivantes :

- La médiane de survie n'a été que peu modifiée par les thérapeutiques usuelles ; la difficulté de son évolution provient de la grande disparité des échantillons et des méthodes de calculs employés selon les études. Il ressort cependant que :

- La médiane de survie des sujets non traités, semblable à celle des sujets traités par radiothérapie splénique, ou 32 P, drogues maintenant abandonnées, est de 2,5 ans ;

- La médiane de survie des patients traités par Busulfan, Dibromomannitol ou Hydroxyurée varie de 1 an à 3,5 ans.

La survie sous Busulfan serait meilleure qu'avec les autres agents (77) ;

- Si l'on sépare les patients en deux groupes : à "haut risque" et à "faible risque", on s'aperçoit que la mortalité dans la première année est indépendante du traitement mais est fonction de facteurs intrinsèques ;

Dans les groupes dits à "faible risque", le pourcentage de décès dans la première année est bas (5 à 10 %) ; il monte pendant la seconde année pour atteindre un taux stable de 26 % par an environ, rejoignant ainsi celui des population à "haut risque" après la seconde année.

- Donc pour juger de l'efficacité d'une thérapeutique, étudiée au mieux, dans un groupe à faible risque, il faut obtenir une mortalité 20 % après la seconde année ; inversement, une mortalité 10 % à 1 an, 30 % les deux premières années prouverait son infériorité par rapport aux traitements habituels.

Il n'existe pas de grandes séries de L.M.C. de l'enfant permettant de calculer la médiane de survie.

Cependant, WILLOUGHBY et BERNARD (5) ont trouvé dans leurs séries, une médiane de survie de 2 ans 9 mois, donc le pronostic global serait au moins aussi sévère que celui de l'adulte.

2° - FACTEURS DE PRONOSTIC

Il faut d'abord considérer que ce point n'est pas définitivement cerné, et fait l'objet d'études prospectives à grande échelle actuellement.

Cependant, un certain nombre de facteurs de mauvais pronostic se dégagent de la littérature chez l'adulte. Ce sont toutes des études rétrospectives.

Chez l'enfant, aucune étude importante n'a été réalisée du fait de la faible incidence de la L.M.C. et de l'éparpillement des observations. Mais il semble que, comme les tableaux clinique et évolutif, les facteurs pronostics de la L.M.C. de l'enfant sont superposables à ceux de l'adulte.

Ces facteurs peuvent se classer en :

a) Données étiologiques :

. Le sexe : classiquement la femme a une médiane de survie légèrement plus élevée que l'homme (31), (77), (85).

. L'âge : une âge de survenue supérieur à 70 ans est reconnu de mauvais pronostic par tous. Par contre, les autres classes d'âge de l'adulte n'ont pas de relation avec le pronostic.

Chez l'enfant, l'âge semble peu influencer le pronostic (7), mais CHAPTAL dans son étude de 4 cas, insiste sur la gravité en dessous de 4 ans, (survie de 9 et 10 mois contre 37 mois au dessus de 4 ans) (19).

b) Données cliniques :

. A la phase initiale : la présence de douleurs osseuses (11), de signes neurologiques (27), d'une radiographie pulmonaire pathologique (77), de signes généraux (31), (52), serait de mauvais pronostic.

Pour CUNNINGHAM (29), la présence d'une rate supérieure à 10 cm est corrélée à une mauvaise réponse à son protocole L 5 et est de mauvais pronostic, de même que pour BERNARD (52).

Aucun de ces facteurs n'est repris par les autres auteurs.

. Par contre, en cours d'évolution, l'apparition d'organomégalies, (rate, foie, ganglions), de douleurs osseuses, de signes généraux est de mauvais présage.

c) Données hématologiques :

- Basophilie $> 6 \%$, (52), (64), (85), contestée par SCHILLING (77),
 - Thrombocytose $> 500 \text{ G/l}$, (31) (85) ; $> 1000 \text{ G/l}$, (29), (52), contestée par SCHILLING (77),
 - Thrombopénie $< 150 \text{ G/l}$, (12), (52), (77),
 - Blastose médullaire $> 5 \%$, (52), contestée par DEBRAY (31).
- . Tableau initial :

. Par contre, en cours d'évolution, l'apparition de l'un de ces facteurs et/ou d'une anémie réfractaire est de mauvais pronostic pour tous les auteurs.

d) Données cytogénétiques :

. L'absence du chromosome Ph 1 au caryotype initial est reconnue de mauvais pronostic (11), (31), (69) ;

. L'apparition d'anomalies additionnelles annonce une métamorphose et donc revêt une signification péjorative.

e) Données biologiques :

L'histaminémie élevée (31) serait de mauvais pronostic, mais ceci ne semble pas avoir été étudié par d'autres auteurs.

f) Données histologiques :

La présence d'une myélofibrose initiale (12), (22), (31), (52), semble être de mauvais pronostic (fait non retrouvé dans certaines études, (34)).

En revanche, l'extension en cours d'évolution de la myélofibrose et l'apparition d'îlots de myéloblastes sont reconnues par tous comme de mauvais pronostic, (12), (13), (22), (31), (34), (64), (85).

Ces signes peuvent apparaître jusqu'à six mois avant la transformation (12).

g) Culture de moëlle :

L'apparition d'une pousse pathologique in vitro est de mauvais pronostic, (2), (23), (60), (88).

Si des différences persistent selon les auteurs quant aux facteurs de mauvais pronostic, en revanche tous s'accordent pour dire que sont :

- indifférents :

- la présence d'une hépatomégalie (31), (77),

- l'hyperleucocytose, la myélémie, l'éosinophilie, l'anémie, la blastose sanguine initiale, (31), (77), (85),
- le taux de P.A.L., vitamine B12, lysozyme sérique et urinaire, (11), (31), (77), (85),
- la présence au caryotype initial de translocations complexes, (20), (54), (69).

- de bon pronostic :

- la durée importante de la première rémission, (11), (31),
 - la diminution, voire l'éradication du pourcentage de cellules Ph 1 + dans la moëlle lors des rémissions, (29), (36), (47), (81),
 - en transformation aigüe, la présence de populations de cellules hypodiploïdes, (3), (16), (53), (85), mais COMO rapporte une observation allant dans le sens contraire (26).
- Cependant, la réalité de cette hypodiploïdie doit être affirmée par des critères d'étude stricts (techniques de Banding, sélectivité des pertes retrouvées sur plusieurs examens), (76).

B - FACTEURS PRONOSTICS RETENUS DANS CETTE ETUDE

1° - EN RESUME, NOUS AVONS RETENU LES FACTEURS SUIVANTS :

- sexe masculin,
- signes cliniques apparus en cours d'évolution,
- thrombopénie initiale < 150 G/l, ou apparue en cours d'évolution,
- thrombocytose initiale > 500 G/l, ou apparue en cours d'évolution,
- blastose médullaire augmentée,
- basophilie > 6 % initiale ou apparue en cours d'évolution,
- blastose sanguine et/ou médullaire > 30 % initiale ou apparue en cours d'évolution ; de cette définition, nous avons exclu arbitrairement les promyélocytes ; donc seul ce taux, retenu comme significatif d'une crise blastique, est péjoratif,
- Anémie réfractaire (Hb < 120 g/l) apparue en cours d'évolution,
- biopsie de moëlle :
 - myélofibrose initiale et étendue secondairement,
 - apparition d'îlots de myéloblastes,
- culture de moëlle : nous avons retenu comme de mauvais pronostic, l'une des quatre types de poussées in vitro suivantes : (24), (60) ,
 - augmentation des clusters avec rapport cluster/colonie anormal (> 10),
 - macroclusters sans colonies,
 - microclusters sans colonies,
 - augmentation des colonies alors que la densité cellulaire est normale lors de la biopsie de moëlle,

- caryotype : apparition en cours d'évolution d'anomalies clonales dont nous recitons les plus significatives :

- . isochromosome des bras longs du 17 : i (17q),
- . duplication du Ph 1,
- . hyperdiploïdie.

2° - ANALYSE DES OBSERVATIONS

a) Tableau initial :

- En dehors des 2 cas d'acutisation inaugurale, 3 cas présentaient des signes de mauvais pronostic, au moment du diagnostic :

- . le cas n° 6 : présentait un seul signe (thrombocytose) et est en phase chronique stable avec un recul de 32 mois.
- . le cas n° 5 : présentait deux signes (thrombocytose et basophilie) ; la métamorphose est survenue à 28 mois, brutalement, sous la forme d'une crise blastique, alors que la thrombocytose était réapparue 15 mois auparavant ; l'enfant est décédé à 29 mois d'évolution.
- . le cas n° 3 : présentait quatre signes (thrombocytose, basophilie, augmentation de la blastose médullaire et de la fibrose réticulinique). La métamorphose est survenue à 7 mois d'évolution sous la forme d'une crise blastique ; l'enfant est décédé à 15 mois 1/2 d'évolution.

- Parmi les 2 cas d'acutisations inaugurales, le cas n° 2 présentait en outre une thrombocytose. La durée de survie a été de 11 mois.

Dans le cas n° 1, l'évolution totale a été de 28 mois.

- Parmi les 3 cas n'ayant pas présenté de critère de mauvais pronostic initial, 2 cas sont actuellement en phase chronique stable avec un recul de 10 mois (cas n° 8) et 70 mois (cas n° 4) ; 1 cas est en métamorphose depuis le 12^{ème} mois d'évolution (cas n° 7) avec un recul actuel total de 17 mois.

- NB : il est notable que les 2 cas ayant la survie la plus

longue (cas n° 4, cas n° 6), présentaient tous deux une hyperleucocytose initiale considérable (respectivement 450 G/l et 625 G/l).

. si nous avons inclus le taux de promyélocytes circulants dans le terme "blastose", le cas n° 4 aurait alors une blastose initiale à 27 %, très proche des 30 %, et donc pouvant faire discuter une crise blastique inaugurale ; l'évolution, avec un recul de 70 mois de phase chronique stable, est contre cette interprétation, de plus, il est notable que la blastose médullaire était normale.

. les 2 cas ayant lors du diagnostic 4 ans ou moins ont une évolution de 28 et 29 mois ; nous ne retrouvons donc pas le caractère particulièrement sévère du pronostic en dessous de 4 ans suggéré par CHAPTAL.

b) Au cours de l'évolution :

Les facteurs de mauvais pronostics observés ont été :

- La brièveté de la phase de première rémission :

. 2 cas ont eu une première rémission de 2 mois : le cas n° 2, décédé à 11 mois ; le cas n° 7, où une métamorphose est survenue à 12 mois d'évolution ;

. les 3 cas ayant une durée de première rémission supérieure à 8 mois possèdent la durée de survie la plus longue : 29 mois (cas n° 5) ; recul de 70 mois (cas n° 9) et de 32 mois (cas n° 6).

- Les signes de métamorphose (4 cas de MET observés dont le cas n° 1 : MET survenue après que la rémission totale de l'acutisation inaugurale ait abouti à une phase chronique typique).

. les plus fréquents sont l'anémie (4 cas) et la réapparition d'une splénomégalie (4 cas) ;

. les signes généraux et/ou fonctionnels (3 cas dont 1 cas présentant des signes osseux ;

. une thrombocytose et une basophilie élevée sont observées dans 2 cas ; 1 cas de thrombocytose est suivi d'une thrombopénie (cas n° 5) ;

. une blastose sanguine inaugurale de métamorphose n'est présente que dans 1 cas ; le fait d'inclure le taux de promyélocytes circulants ne modifie pas le nombre de cas ;

. au myélogramme : une blastose supérieure à 30 % est observée dans 2 cas ;

. la biopsie médullaire : montre dans 1 cas une fibrose réticulinique augmentée et 3 cas d'îlots de myéloblastes. La biopsie n'a pas été refaite dans 1 cas ;

. la culture de moëlle, pratiquée une fois, a montré une augmentation des clusters avec rapport clusters/colonies supérieur à 10 (cas n° 7) et corrobore avec les autres signes de début de métamorphose observés :

splénomégalie, anomalies de la NFp et de la biopsie médullaire.

Le recul actuel est de 5 mois après l'apparition de ces signes.

. le caryotype a été refait dans les 4 cas de MET ; dans aucun cas, il n'a montré d'anomalies additionnelles significatives : nous avons vu en effet que la perte isolée du 7 (cas n° 7), la mitose hyperdiploïde à 48 chromosomes (cas n° 5) ne sont pas significatives pour ne concerner qu'une seule mitose et n'avoir pas été contrôlées.

. un caryotype sur rate a été pratiqué après splénectomie en phase de MET : il a montré la présence du Ph 1 sans anomalie clonale surajoutée (cas n° 7).

Au total, la MET a été inaugurée dans 3 cas sur 4, par une crise blastique, alors que dans le 4^{ème} cas, au bout de 5 mois de MET, il n'y a pas de blastose sanguine ni médullaire augmentée (cas n° 7).

c) L'observation n° 6 :

est intéressante par la survie prolongée de ce garçon, âgé de 9 ans lors du diagnostic, qui est toujours en phase chronique après 6 ans d'évolution environ ; il ne présentait aucun des signes de mauvais pronostics retenus, (hormis le sexe mâle) mais il est notable que sa leucocytose initiale était à 230 G/l, avec blastes : 10 %, promyélocytes : 27 % et myélémie supérieure à 30 % (promyélocytes inclus ou non), alors que la rate était énorme, dépassant l'ombilic.

Cet enfant a fait plusieurs rechutes granuleuses, toutes très sensibles à une cure de Busulfan de 15 jours et ne présente actuellement aucun signe de métamorphose.

Il n'y a jamais eu d'hypoplasie au Busulfan.

L'étude du caryotype, pratiqué à deux reprises seulement, (diagnostic et période actuelle), ne montre pas d'éradication ni de diminution des cellules Ph 1 +.

Cette observation se rapproche des cas de survie prolongée de la littérature (31), sans qu'une explication thérapeutique puisse être ici avancée.

Elle entre probablement dans le cadre des L.M.C. dite "à faible risque" où des facteurs intrinsèques restent à définir (82).

En somme, l'appréciation des facteurs pronostics est fondamentale pour appliquer un protocole thérapeutique adapté, plus agressif lors des L.M.C. de mauvais pronostic, ou L.M.C. "à haut risque" ; de même la prévision de la survenue d'une métamorphose permet en théorie d'appliquer un traitement précoce pour éviter son apparition qui marque un tournant dans l'histoire de la L.M.C.

3 examens paraissent à ce sujet avoir un intérêt primordial :

- la culture de moëlle : elle aurait une meilleure rentabilité et un meilleur délai de prévision (9 mois) que les deux autres méthodes de dépistage :

- la biopsie médullaire, et
- le caryotype. (24).

Actuellement, ces examens sont réalisés devant l'apparition de signes cliniques ou d'anomalies de la surveillance hématologique de routine (NFp).

Peut-être faudrait-il établir une surveillance plus systématique à l'aide de ces 3 examens ?

Malheureusement, leur réalisation répétée constitue un traumatisme important pour le patient ; il serait souhaitable de trouver des tests moins agressifs ayant la même rentabilité (cultures de sang à l'étude, par exemple).

Chapitre V : TRAITEMENT

A - RAPPEL DES BASES ACTUELLES DU TRAITEMENT

La conjonction des données cinétiques, cytogénétiques et évolutives permet de comprendre les bases actuelles du traitement de la L.M.C..

- Les études cinétiques ont, nous l'avons vu, montré les rôles respectifs de la moëlle et de la rate principalement, dans la granulopoïèse de la L.M.C. (63), (68), (88).

- Certaines études cytogénétiques (GOMEZ cité dans LAWLER (54), (66), ZACHARIA) ont révélé que des clones pathologiques pouvaient apparaître dans la rate indépendamment de la moëlle.

- Les données évolutives montrent que la disparition ou au moins une réduction significative des populations Ph 1 + induites par le traitement, est en rapport certain avec des survies prolongées.

Ainsi donc les efforts actuels se portent vers l'obtention de l'éradication du clone Ph 1 + lors de la phase chronique ("caryoconversion" pour certains auteurs, condition obligatoire pour éviter la métamorphose devant laquelle toutes les thérapeutiques ont été impuissantes jusque là ; seule la greffe de moëlle ou du sang périphérique ayant des résultats encourageants.

De plus la splénectomie apparaît donc en théorie comme un temps essentiel du traitement.

B - RAPPEL DES TRAITEMENTS TRADITIONNELS

Nous passerons donc assez rapidement sur les traitements appliqués jusqu'alors, impropres à assurer l'éradication du chromosome Ph 1, pour envisager plus longuement les thérapeutiques modernes, en particulier l'Immunothérapie et les greffes de moëlle.

1° - PHASE CHRONIQUE :

a) La chimiothérapie :

4 traitements monochimiothérapiques peuvent être proposés, les courbes de médiane de survie n'ayant guère montré de différence entre eux (82), alors que

tous les autres antimitotiques sont abandonnés.

- Le Busulfan :

reste le traitement de base (6), (70).

Sa posologie est de 0,1 mg/kg/j à 0,15 mg/kg/j chez le jeune enfant. Chez l'enfant, on donne habituellement 2 à 4 mg/j.

Il est très bien toléré cliniquement : on note cependant lors des traitements prolongés une pigmentation cutanée, une aménorrhée -azoospermie- une alopécie, une fibrose pulmonaire ; il n'a jamais été noté d'anomalie du développement pubertaire ; il existe de façon exceptionnelle une diminution de l'acuité visuelle.

Il entraîne une rémission en un à deux mois de traitement d'attaque environ, après un temps de latence variable, deux semaines en moyenne où les anomalies sanguines peuvent paradoxalement s'accentuer.

Le traitement est arrêté lorsque la leucocytose atteint 10 G/l environ car l'effet se prolonge après l'arrêt.

L'aplasie au Busulfan est gravissime.

Selon les écoles, le traitement n'est repris que lors des rechutes (leucocytes > 15 à 20 G/l), ou un traitement à faibles doses est poursuivi.

- L'Hydroxyurée : (HU)

Sa posologie est de 25 à 50 mg/kg/j en traitement d'attaque. La dose d'entretien va de 10 à 30 mg/kg/j.

Son action est plus rapide que celle du Busulfan (15 jours).

L'hypoplasie médullaire qui s'ensuit est beaucoup moins profonde et moins durable ; ce produit est donc de maniement plus facile et est volontiers associé au Busulfan dans les hyperleucocytoses ou thrombocytoses considérables, (78).

Il n'entraîne pas de rémission et doit donc être poursuivi en traitement continu à faibles doses.

Les incidents sont minimes (intolérances digestives, lésions cutanées atrophiques des extrémités après plusieurs années de traitement).

- Le Dibromomannitol - -

Utilisé à une dose de 4 à 6 mg/kg/j pendant une semaine environ a aussi une action très rapide, la chute des blancs s'effectuant dès le cinquième jour pour se poursuivre un mois après la fin du traitement.

- Le 6 Mercapto Purine (6 MP) :

est moins employé lors de la phase chronique ; ses effets sont surtout intéressants à la phase aigüe.

Posologie : 2,5 à 5 mg/kg/j.

Son effet débute au bout de quelques jours et sa faible toxicité permet une administration prolongée.

b) La radiothérapie splénique :

Conservée encore il y a quelques années par quelques auteurs du fait de son succès observé sur la première poussée granuleuse (72), elle est maintenant

abandonnée de façon quasi unanime du fait du risque accru de transformation blastique qu'elle entraîne, et du fait de la brièveté relative de la médiane de survie avec ce traitement (82), (84).

Une seule indication chez l'adulte : L.M.C. découverte en début de grossesse.

c) La splénectomie :

Elle n'est plus du tout utilisée isolément.

En effet, plusieurs études ne montrent pas de pourcentages de rémission ou de survies prolongées supérieurs aux autres traitements classiques (30), (38), (70), (90), mais ceci n'est pas partagé par d'autres (58), (82), (84).

Cependant on verra que de plus en plus elle est intégrée dans des protocoles récents dans le but de supprimer une source potentielle de rechute ou de TA bien que la question de son influence sur le délai d'apparition de la métamorphose soit très controversée.

En tout cas, tous les auteurs reconnaissent l'inocuité quasi parfaite du geste chirurgical sur le plan vital ; l'hyperplaquettose réactionnelle peut être source de thromboembolies ou hémorragies, et doit pour SCHWARTZ être traitée par l'Hydroxyurée, et les infections seraient plus fréquentes.

Ces risques sont diversement appréciés selon les auteurs.

La splénectomie garde cependant des indications (30), (84), lors :

- . d'une anémie et thrombopénie par hypersphénisme,
- . d'une gêne abdominale trop importante,
- . d'un infarctus splénique, après l'Hydroxyurée, les antialgiques et la glace.

d) Les leucophérèses :

Elles ne doivent être considérées que comme un traitement adjuvant rendant certes de grands services lors d'hyperleucocytoses considérables.

Réalisées avant tout traitement, elles permettent de prélever du sang périphérique en vue d'autogreffes (41).

e) Les traitements adjuvants :

Ils font appel aux : antibiotiques, transfusions, corticoïdes en cas d'aplasie, radiothérapie en cas de lésion osseuse ou ganglionnaire, associée à l'Hydroxyurée en cas de priapisme.

2° - PHASE D'ACUTISATION :

Le Busulfan est inefficace ; on essaye des associations chimiothérapiques guidées par la variété cytologique observée :

- Dans la TA myéloblastique sont utilisées les associations :

J_1 = Méthotrexate 45 mg/kg/j +
 Daunorubicine 60 mg/kg/j +
 Méthylglyoxal 200 mg/m²/j
 LYON 1 : J_2 = Acide Folinique 75 mg/kg
 J_3 et J_4 = Cytarabine 210 mg/m²/j
 J_6 et J_7 = Daunorubicine +
 Méthylglyoxal

6 MP : (1 à 2 mg/kg/j) + Hydroxyurée (25 mg/kg/j) + Prednisone (1 à 2 mg/kg/j).

Jean BERNARD cité par FIGUET (70) a obtenu 22 % de rémissions complètes, et 60 % de rémissions incomplètes avec une survie médiane de 5,4 mois.

COLEMAN (25), dans sa série randomisée de 202 cas a étudié HU : 15 mg/kg/j + 6 MP 1,5 mg/kg/j peros + Dexamethasone peros 0,05 mg/kg/j, en doublant les doses quinze jours plus tard lors d'absence de réponses ; il a eu 38 % de réponses (total 9) avec une médiane de survie de 12 semaines, 30 semaines chez les répondeurs, 7 semaines chez les non-répondeurs. Les répondeurs étaient ceux chez qui les drogues ont induit le minimum de toxicité. La Vincristine en induction et la Daunorubicine en consolidation. Une autre étude de COLEMAN en utilisant des doses doubles n'a pas mis en évidence de meilleurs résultats. Dans d'autres séries du même auteur, l'adjonction de Vincristine en induction et de Daunorubicine en consolidation d'une part, l'utilisation de posologies doubles d'emblée d'autre part, n'ont pas obtenu de meilleurs résultats.

- Dans la TA lymphoblastique :

l'association Vincristine 2 mg/m² / semaine et Prednisone 1 à 2 mg/kg/j entraîne un pourcentage de rémissions plus important, avec une survie plus importante de quelques semaines à quelques mois (25), (53), (59), (93).

La prévention systématique de la méningite blastique est assurée par radiothérapie du système nerveux central (1), (48), (59).

- La splénectomie :

réalisée en phase préblastique diffère la survenue de la TA et entraîne une survie prolongée (9,6 mois) pour AUDUY et Coll. (1). Pour MATHE et Coll. (58), la sensibilité au traitement est ainsi augmentée, mais cela est discuté par d'autres.

En fait, même si ces essais thérapeutiques allongent quelque peu la durée de survie, l'issue fatale est de règle, expliquant les efforts actuels des thérapeutes visant à éradiquer le chromosome Philadelphie avant le stade de transformation.

C - THERAPEUTIQUES RECENTES A VISEE CURATIVE

1° - PHASE CHRONIQUE :

a) Chimiothérapie

- Busulfan :

DEBRAY (31) et plusieurs autres auteurs ont rapporté des survies prolongées après aplasie accidentelle au Busulfan avec "caryoconversion", mais la gravité de cette aplasie fait que sa recherche intentionnelle à visée éradicatrice est rejetée par tous les auteurs.

- Chimiothérapie séquentielle :

Plusieurs protocoles polychimiothérapiques ont été essayés dans le but d'éviter le rôle leucémogène éventuel d'une drogue isolée ; la rotation de plusieurs produits devant éviter la résistance au traitement et donc la sélection d'un clone aneuploïde à l'origine de l'acutisation.

Ainsi SPIERS (86) a réalisé, après splénectomie, un traitement séquentiel avec alternance toutes les six semaines de : Busulfan, Cyclophosphamide, 6.MP, Melphalan, Hydroxyurée, Dibromamamitol, Demecolcine.

La survie n'est pas augmentée, mais la phase chronique très bien contrôlée.

Dans une autre série, il a associé 6 MP + Hydroxyurée en alternance tous les trois mois avec les mêmes résultats ; le Busulfan a été écarté car en cas d'acutisation, la greffe autologue, après aplasie, pourrait être réalisée plus facilement chez les sujets n'ayant pas reçus d'agents alkylants.

- Polychimiothérapies lourdes :

Des essais de chimiothérapie lourde ont été pratiqués, basés sur l'hypothèse qu'une fois les cellules souches Ph 1 + éradiquées, les cellules souches normales repeupleront la moëlle.

• CUNNINGHAM (29) avec son protocole 15 associant Radiothérapie splénique puis Splénectomie, puis Cytarabine, 6 Thioguanine et L Asparaginase a obtenu une durée de survie moyenne de 50 mois, donc plus élevée que dans les séries habituelles. Sur 37 patients étudiés, 12 ont eu une réduction du pourcentage de cellules Ph 1 + $> 1/3$; cette baisse s'est maintenue quelques mois chez 10 patients et au-delà de 3 ans chez 2 patients.

Mais l'interprétation est délicate : s'agit-il de bonnes formes de L.M.C., ou d'un traitement plus efficace que les autres ?

• SMALLEY (81) dans sa série de 16 patients, a utilisé une chimiothérapie séquentielle lourde à visée éradicatrice, après un contrôle de la L.M.C. par le Busulfan, associant : Cytarabine 100 mg/m²/j X 5 jours et 6 cures de Thioguanine 100 mg/m²/j X 5 tous les 21 jours.

Sur les 10 patients retenus, 2 seulement ont présenté une réduction très importante de métaphases Ph 1 + (respectivement de 100 à 7 % et 80 à 0 %) ; le premier cas revint à 100 % en 2 mois, le second cas est revenu à 11 % à 5 mois, et refuse tout traitement ultérieur : en effet, ce protocole était très mal toléré sur le plan digestif.

Donc bien que montrant une réussite partielle, cette étude n'est pas reproductible.

• GASTAUT et Coll.(39) sur leur série de 47 patients, après un traitement d'attaque d'Hydroxyurée, ont réalisé une cure de Cytarabine + 6 Thioguanine le 1^{er} mois, puis séparé deux groupes randomisés, l'un recevant des cures identiques à la première cure (24 cas), le deuxième groupe recevant des cures d'Adréamycine + Cyclophosphamide, B C N U, Vincristine, Prednisone (23 cas).

Les 2 groupes avaient entre les cures de l'Hydroxyurée pour maintenir la leucocytose à 10 G/l.

La courbe actuarielle de survie des 2 groupes montre que la médiane de survie habituelle n'est atteinte dans aucune des deux séries à 42 mois.

Ce résultat est pour les auteurs encourageant.

Ainsi nous voyons que les essais récents de chimiothérapie ne donnent que peu de résultats à la phase chronique; mais quand l'éradication du Ph 1 de la moëlle est obtenue par chimiothérapie lourde, on pourrait envisager à l'avenir de prélever cette moëlle en vue d'une greffe ultérieure. (17).

Après avoir envisagé les essais d'immunothérapie, nous étudierons le problème de la greffe de moëlle allogénique.

b) Immunothérapie

Très peu de travaux y font référence en dehors de SOKAL (85) ; l'équipe de MATHE, SCHWARZEMBERG et Coll. la pratiquent (58) mais il n'y a pas de résultats publiés à notre connaissance.

Dans cette étude, ont été sélectionnés 15 sujets porteurs d'une L.M.C. Ph 1 + en phase chronique stable. Au bout de 1 an, tous ayant été mis en rémission par du Busulfan, la plupart étant en cours de traitement au début de l'étude, aucun n'avait de signes de mauvais pronostic initiaux, ni ne présentait de signes de métamorphose.

Ils ont subi trois vaccinations de 3 à 6 semaines d'intervalle ; le rythme fut ralenti progressivement ensuite jusqu'à 3 à 4 fois par an.

Le vaccin était un mélange de BCG et de broyats de deux souches de cellules cultivées à partir de sang de L.A.M. Ph 1 - et L.M.C. Ph 1 + en TA.

Les conclusions de l'étude sont :

1°. Dans ce travail, l'immunothérapie n'a pas pu se substituer à la chimiothérapie antileucémique pendant la phase chronique.

2°. 7/15 ont vécu de 1 à 7 ans sans signes de métamorphose.

5/15 présentaient des signes de métamorphose lors de la publication, tout en poursuivant normalement leurs activités.

3/15 sont décédés, dont 2 en acutisation myéloblastique et 1 avec une basophilie à 60 % associée à des infections très sévères. Parmi ces 3, 2 n'avaient pas répondu à la vaccination de manière positive.

Donc la survie a été significativement élevée par rapport à la médiane de survie habituelle, en particulier à une série étudiée avec les mêmes critères de sélection sans immunothérapie.

3°. Deux points restent à étudier :

- l'influence sur la survie de groupes porteurs de L.M.C. à "haut risque",
- le rôle respectif du BCG et de l'injection des leucoblastes.

c) La greffe de moëlle allogénique

Nous exposerons les résultats d'une étude fondamentale :

. FEFER (36) a traité 4 patients de 21 à 38 ans porteurs de L.M.C. depuis 12 à 100 mois.

Une étude du caryotype préalable montrait 100 % de métaphases Ph 1 +.

Le traitement a comporté :

J-6 = Dimethyl Busulfan 5 mg/kg dissous dans 10 % Dimethylsulfo-
xide IV,

J-5 & J-4 = Cyclophosphamide 60 mg/kg/j,

J0 = 920 radiations d'irradiation corporelle totale.

Le même jour, la greffe a été réalisée à partir de jumeaux vrais, par perfusion IV moins de 6 heures après l'irradiation, et dans les 3 heures ayant suivi le prélèvement. Sa quantité était de 1,23 à 4,95 $\times 10^8$ médullaires/kg.

30 métaphases avaient été étudiées chez les jumeaux ; aucune n'était Ph 1 +.

Les 4 malades sont cliniquement et hématologiquement normaux sans traitement, 22 à 31 mois après la greffe.

Des caryotypes répétés n'ont jamais retrouvé de cellule Ph 1 +.

Parmi les 4 malades : 1 avait été splénectomisé, 1 présentait des signes de prémétamorphose (thrombopénie + adjonction d'anomalies chromosomiques), les 3 autres étaient en phase chronique stable, traités de façon intermittente par Busulfan.

Le recouvrement hématologique périphérique s'est effectué en 20 jours environ.

Une alimentation parentérale a été requise dans 3 cas, du fait d'une intolérance gastro-intestinale grave ; tous ont présenté 6 à 12 jours de fièvre sans foyer infectieux.

Ces résultats sont la preuve de l'éradication possible du clone Ph 1 +, remplacé par des cellules souches normales provenant de jumeaux normaux.

Mais le recul n'est pas suffisant pour affirmer que la TA a pu être évitée, et la survie prolongée.

L'auteur conclut en outre que à l'heure actuelle, la démonstration de l'éradication possible du clone Ph 1 + par une chimiothérapie réserve à la greffe allogénique une indication chez des sujets encore en phase chronique, mais montrant des signes de précutisation, tant que les problèmes propres à cette greffe seront aussi importants.

Au total, actuellement seule la greffe de moëlle à partir de jumeaux vrais, pratiquée en phase chronique, serait capable d'induire une rémission complète avec éradication du clone Ph 1, condition impérative pour la prévention de la TA.

2° - PHASE DE METAMORPHOSE

Aucune étude systématique de traitement des M.E.T. subaigües ou chroniques n'a été effectuée ; ces patients sont corrigés généralement par des transfusions appropriées et une chimiothérapie modérée (85).

L'hydroxyurée est utile en période d'hypergranulopoïèse et peut remplacer le Busulfan quand celui-ci entraîne une anémie et thrombopénie (78), (85).

La splénectomie est utile en cas d'hypersplénisme.

Dans les M.E.T. aigües, le traitement rejoint celui de la TA.

Le traitement d'avenir de la M.E.T. paraît être :

- sa prévention (greffes allogéniques),
- sa guérison par les autogreffes de moëlle ou de sang périphérique,

ainsi OSCIER, GOLDMAN et Coll. (67), rapportent 1 cas de succès d'autogreffe de sang périphérique chez une femme de 54 ans ; la M.E.T. a été révélée à 9 mois d'évolution par une thrombopénie, des douleurs osseuses avec radiographie et scintigraphie normales, et des anomalies supplémentaires du caryotype ; 2 mois après, récurrence des douleurs avec fixation scintigraphique ; traitée par radiothérapie ; la thrombopénie persistait nécessitant des transfusions plaquettaires ; il n'y avait pas de blastose sanguine ni médullaire. La greffe a été alors réalisée, avec une récupération rapide d'une plaquettose normale. La patiente a un état clinique et hématologique typique de phase chronique stable avec un recul de 6 mois.

3° - TRANSFORMATION BLASTIQUE

Deux types de greffes ont été réalisées : allogénique et autologue.

a) Greffe de moëlle allogénique à partir de donneur HLA compatibles :

DONEY, BUCKNER et Coll. (35) ont réalisé chez 14 sujets porteurs de L.M.C. une greffe de moëlle à partir de donneurs HLA compatibles.

10 étaient en crise blastique, 3 étaient en métamorphose, 1 en aplasie chimiothérapique, 4 avaient été splénectomisés 1 à 2 mois avant la greffe, 6 avaient reçu radiothérapie splénique.

Le protocole comprenait : Cyclophosphamide 60 mg/kg/j + autres agents chimiothérapiques. Irradiation corporelle totale de 1000 rads suivie de la greffe. Puis Méthotrexate 15 mg/m², à J0 puis 10 mg/m² J3, J6, J11 puis une fois/semaine. La quantité moyenne de cellules injectées était de 2,7 10⁸/kg.

10 greffes ont pris, dont 3 ont fait une réaction greffon contre hôte et 2 ont dû être regreffés par insuffisance de la première.

4 sont décédés 1 à 26 jours après sans prise de la greffe.

La médiane de prise de la greffe est de 14 jours.

Sur les 10, tous sont morts, dont 1 après une rémission complète de 16 mois (décès par pancytopenie).

La médiane de survie est de 43 jours.

Les autres causes de décès sont septicémie (6 cas), hémorragie (1 cas), pneumonie interstitielle (7 cas, dont 1 cas : cause immédiate du décès).

La myélofibrose et le nombre de cellules greffées sont sans rapport avec la prise de la greffe.

Malgré les décès, tout signe de leucémie avait disparu dans 9/10 patients chez qui la greffe avait prise.

Sur ces 10 cas, 1 n'a jamais perdu son chromosome Ph 1 ; dans les 9 autres cas, le caryotype du donneur était présent dans toutes les métaphases ; parmi eux, chez 3 sujets étudiés après le 21^{ème} jour, 1 seul a eu à nouveau des cellules Ph 1 +.

Au total, en dehors de la survie de 16 mois observée dans 1 cas, cette série présente des résultats décevants.

VERNANT et Coll. (91) rapportent 1 cas de succès chez une femme de 23 ans, remise en phase chronique par polychimiothérapie après une première TA survenue à 1 an d'évolution ; après 17 mois de cette 2^{ème} phase chronique, la greffe a été réalisée après conditionnement par Cyclophosphamide 60 mg/kg/j X 2 jours ; irradiation corporelle totale de 800 rads.

La greffe a été suivie de 100 jours de Méthotrexate hebdomadaire.

L'état clinique et hématologique est parfait avec un recul de 6 mois, et le caryotype est normal sans Ph 1.

Ceci montre que la greffe allogénique peut réussir comme traitement d'une TA, mais selon cet auteur la difficulté à obtenir une rémission de cette TA incite à la pratiquer avant celle-ci, au stade de métamorphose voire en phase chronique si les succès se confirment.

b) Grefe de moëlle à partir de jumeaux vrais :

FEFER (36) rapporte une étude de 6 patients greffés par une moëlle de jumeaux vrais.

2 sont décédés d'infections graves et 3 ont rechuté. 1 seul reste en rémission totale à 36 mois.

GOLDMAN (43) rapporte deux greffes de patients, en acutisation, à partir de jumeaux monozygotes.

Elles sont échouées dans les deux cas avec décès à 29 et 19 semaines.

Donc, il semble que, contrairement à la phase chronique, la greffe de moëlle à partir de jumeaux vrais réalisée en phase d'acutisation, soit plus aléatoire.

c) Grefe de moëlle autologue :

BUCKNER et Coll. (14) ont réalisé chez 7 sujets en TA, une greffe de moëlle autologue congelée, dans le but de rétablir la phase chronique de la L.M.C..

La moëlle a été prélevée en une ou plusieurs fois pendant la phase chronique, en dehors d'un traitement au Busulfan, et congelée dans 10 % Diméthylsulfoxyde.

Le protocole comprenait : Cyclophosphamide : 120 mg/kg en 2 jours,
Irradiation corporelle totale de 1000 rads,
puis réalisation de la greffe après décongélation.

La viabilité de la moëlle congelée a été vérifiée par la culture in vitro de CFU-C.

Les résultats sont les suivants :

- . 2 échecs de la prise de greffe aboutissant au décès par infection à 29 et 48 jours ;

- . 3 prises partielles de la greffe :

- chez 2 d'entre eux les lignées granuleuses, rouges et lymphocytes étaient normales, mais il n'y avait pas de plaquettopoïèse ;

Le premier est décédé d'hémorragie à 55 jours et l'autre de pneumonie interstitielle à C M V,

- chez le 3^{ème} sujet, la greffe a mis longtemps à prendre surtout pour les lymphocytes ; il est mort à J 84 d'une pneumonie interstitielle idiopathique ;

- . 2 ont été remis rapidement et totalement en phase chronique. Mais ce fut pour une durée brève puisque :

- 1 est décédé à J 72 de pneumonie,

- la 2^{ème}, seule enfant étudiée (fillette de 12 ans) est décédée d'une TA myéloblastique à 4 mois après avoir présenté une pneumonie guérie.

Au total, si la preuve a été apportée que l'éradication des blastes, et donc la rémission, pouvait être obtenue, et la remise en phase chronique possible, en revanche la survie des 4 cas $\ll$ 4 mois ne permet pas d'affirmer sa supériorité par rapport à la chimiothérapie.

d) Greffe de cellules souches circulantes autologues :

GOLDMAN et Coll. (42) ont choisi de greffer 6 malades en TA avec des cellules souches issues du sang périphérique, prélevées en phase chronique et congelées; le choix des cellules circulantes comme greffon s'explique par le fait que les cellules circulantes de L.M.C. peuvent greffer la moëlle, et que dans le L.M.C., les cellules circulantes donnent plus de colonies granuleuses en culture que les cellules médullaires. (41).

Ces 6 malades présentaient une L.M.C. Ph 1 +. La durée médiane d'évolution avant la TA était de 36,2 mois. 5 ont été splénectomisés. Tous avaient reçus du Busulfan, et l'un d'entre eux une polychimiothérapie. Les blastes de la TA appartenaient dans 5 cas à la lignée granuleuse ; le sixième cas était caractérisé par une pancytopénie et une moëlle fibreuse avec quelques foyers blastiques.

Le protocole comprenait : une association Daunorubicine + Cytarabine + Thioguanine et Epipodophyllotoxine ; 2 malades ont eu de plus du Cyclophosphamide à hautes doses et une irradiation corporelle totale à 600 rads,

L'autogreffe a été un succès dans 4 cas, dans des délais brefs (hospitalisation moyenne de 17 jours) : le sang a repris rapidement un aspect de phase chronique de L.M.C. Ph 1 +. 1 malade est toujours en phase chronique avec un recul de 8 semaines.

Dans les 3 autres cas, une seconde TA est survenue au bout de 74, 32 et 26 semaines.

Un de ces malades a pu être à nouveau traité par autogreffe et est en 3^{ème} phase chronique.

Dans les 2 autres cas, l'autogreffe a échoué, l'un de ces cas n'avait pas été splénectomisé (cellules captées par la rate ?), dans l'autre cas, la chimiothérapie n'a pu faire disparaître les cellules leucémiques.

Contrairement à l'étude de BUCKNER, il semble que le taux de lymphocytes après la greffe était plus satisfaisant, même chez les patients ayant reçu une irradiation totale.

Dans un autre article (45), GOLDMAN, après deux nouvelles greffes, insiste sur l'intérêt de la splénectomie qui permet de retrouver plus rapidement des constantes sanguines normales.

De plus, la médiane de la durée de la 2^{ème} phase chronique est de 19 semaines pour les splénectomisés, 11 semaines pour les non splénectomisés.

Donc il recommande de pratiquer une splénectomie à la phase chronique.

Dans une autre publication de 20 cas (44), il remarque que les résultats sont moins bons quand le conditionnement comprenait une irradiation à haute dose (> 1000 rad)s.

§ Au total, les résultats de la greffe de sang périphérique autologue paraissent plus encourageants que ceux de la greffe de moëlle autologue, mais ce type de greffe ne constitue en aucun cas un traitement curatif de la L.M.C. ; il ne peut que retarder l'échéance de la TA ou la traiter en remettant le patient dans une nouvelle phase chronique.

En conclusion, en tenant compte de toutes ces données concernant le traitement de la L.M.C., on peut envisager la conduite thérapeutique suivante :

1° - Phase chronique :

- prélèvement de cellules souches du sang périphérique par leucophérèses pour autogreffe, puis
- mise en rémission par un traitement d'attaque au Busulfan associé ou non à l'Hydroxyurée,
- prélèvement de moëlle en vue d'une autogreffe à la phase aigüe, si possible en dehors de toute thérapeutique,
- splénectomie précoce,
- greffe de moëlle de jumeau vrai si possible,
- pratique de l'Immunothérapie à discuter,
- protocoles de chimiothérapie lourde en cas de L.M.C. présentant des signes de mauvais pronostic.

2° - Phase de métamorphose :

- l'Hydroxyurée remplace avantageusement le Busulfan,
- la greffe allogénique à partir de donneur H L A compatible peut être tentée,
- l'autogreffe de sang périphérique peut être tentée.

3° - Phase d'acutisation :

- si le stockage de cellules souches n'a pu être réalisé en phase chronique : chimiothérapie habituelle,
- dans le cas contraire, greffe de sang périphérique plus que de moëlle compte-tenu des résultats publiés.

CONCLUSIONS

Nous rapportons 8 cas de Leucémie Myéloïde Chronique colligés dans les Services de Pédiatrie de LYON, de SAINT-ETIENNE, de juillet 1972 à décembre 1979 et comportant les particularités suivantes :

- âge de début dans 2 cas inférieur à 4 ans, les 6 autres enfants étant âgés de 9 à 15 ans 1/2 ;
- révélation clinique par une crise blastique dans 2 cas, par une thrombocytémie dans 1 cas, et survenue précoce dans 1 cas d'un syndrome de la queue de cheval d'installation brutale ;
- présence dans tous les cas d'un chromosome Philadelphie dont 3 cas ont été étudiés par les techniques de Banding ; parmi ces 3 cas, 1 cas présente un Ph 1 masqué associé à une translocation complexe et à une inversion péri-centrique : 46 X X ; inv 5 ; t (9, 13) ; t (17, 22) ;
- évolution sévère avec :
 - . 4 décès en acutisation respectivement 11 mois, 15 mois et demi, 28 mois et 29 mois après le début critique,
 - . 4 survivants dont :
 - 3 en phase chronique avec un recul respectivement de 10 mois, 32 mois et 70 mois,
 - 1 en phase de métamorphose avec un recul de 17 mois.

Dans la littérature, le nombre limité de publications pédiatriques ne permet pas de définir des particularités propre à cet âge. L'évolution semble cependant relativement sévère avec une médiane de survie de 2 ans 9 mois.

Nous appuyant sur les données de la littérature concernant l'adulte, nous avons essayé de définir des critères de mauvais pronostic pouvant légitimer un traitement plus agressif.

Les critères de sévérité du pronostic sont de différents ordres :

- étiologique : sexe masculin,
- présence dans le tableau initial de données :
 - . hématologiques : thrombocytose, thrombopénie, basophilie à l'hémogramme, extension de la myélofibrose ou présence d'ilôts de myéloblastes à la biopsie médullaire ;
 - . cytogénétiques : présence d'anomalies additionnelles au caryotype médullaire faisant craindre une évolution clonale, en particulier : isochromosome du 17, hyperdiploïdie, duplication du Ph 1 ;
 - . culture de Moëlle : croissance augmentée des clusters par rapport aux colonies.

- critères évolutifs :

- . durée courte de la phase de première rémission,
- . survenue de signes de métamorphose,
- . survenue d'une acutisation de type myéloblastique plutôt que de type non myéloblastique.

Plusieurs essais thérapeutiques ont été réalisés pour modifier l'évolution catastrophique de la Leucémie Myéloïde Chronique.

- En phase chronique :

- . polychimiothérapie de réinduction, après l'obtention de la rémission, associée ou non à la splénectomie, avec des résultats encourageants dans un protocole incluant la splénectomie.
- . immunothérapie, après une première rémission par le Busulfan, celui-ci étant ensuite associé ou non aux vaccinations : les résultats sont prometteurs mais concernent une seule série de patients sélectionnés.
- . greffe de moëlle à partir de jumeau monozygote donnant de bons résultats à court terme, pratiquée en phase chronique ou de métamorphose avec éradication du chromosome Ph 1.

- En phase d'acutisation :

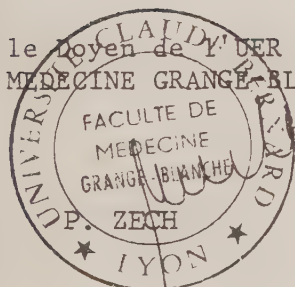
Les tentatives thérapeutiques restent par contre décevantes :

- . polychimiothérapies diverses,
- . greffe médullaire allogénique après conditionnement (donneur HLA compatible ou jumeau monozygote),
- . autogreffe de moëlle ou de sang périphérique prélevés en phase chronique, avec conditionnement chimiothérapique associé ou non à une irradiation corporelle totale. (résultats peut-être plus encourageants pour la greffe de sang périphérique autologue).

Le Président de la thèse,
(nom et signature)

D. Guy
Uuuf

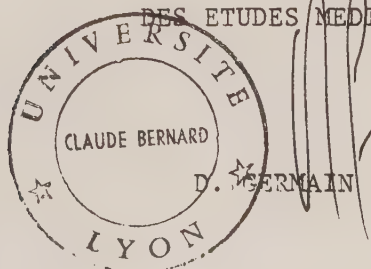
Vu, le Doyen de l'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD
DE MEDECINE GRANGE-BLANCHE,



VU ET PERMIS D'IMPRIMER

LYON, le 27 OCT. 1980

Le Président de l'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD
Président du COMITE DE COORDINATION
DES ETUDES MEDICALES,



BIBLIOGRAPHIE

- 1 - AUDHUY B., BERGERAT J.P., LANG J.M. et OBERLING F.
 Splénectomies au cours des leucémies myéloïdes chroniques avant la transformation aigüe. Incidence des méningites blastiques.
 Nouv. Press. Méd., 1980, 9, 30, 2082.

- 2 - BARRY A., JULIEN M.D. et LAROCHE D.
 Le rôle des cultures cellulaires en milieu solide (Méthyl cellulose) dans le diagnostic précoce d'une transformation aigüe d'une leucémie myéloïde chronique.
 Union Méd. du Canada, 1979, 108, 2, 164-175.

- 3 - BARTON J.C. et CONRAD M.E.
 Current status of blastic transformation in chronic myelogenous leukemia.
 Amer. J. Hemat., 1978, 4, 281-291.

- 4 - BAUMELOU E.
 Leucémies Myéloïdes Chroniques.
 Rev. Méd., 1979, 7, 369.

- 5 - BERNARD J., SELIGMANN M. et ACAR J.
 La Leucémie Myéloïde Chronique de l'enfant (étude de 20 observations).
 Arch. Franç. Pédiat., 1962, 19, 31, 881-894.

- 6 - BERNARD J., BESSIS M.
 Hématologie clinique.
 Paris, Masson et Cie, 1958, 526 P.

- 7 - BERNARD J.P.
 Leucémies Myéloïdes Chroniques de l'enfant (1 observation).
 Lille, 1972, 63 P. (Thèse Méd. Lille, 1972, n° 21 d).

- 8 - BERNHEIM A., BERGER R., BRIERE S. et ANDRIEU J.M.
 Apparition du chromosome Philadelphie au cours de l'évolution d'une splénomégalie myéloïde.
 Nouv. Press. Méd., 1980, 9, 12, 869.

- 9 - BOQUE A., WILSON R.
 Chronic myeloïd leukemia of adult type in 5 months old infant.
 Brit Med. J., 1977, 2, 1397.

- 10 - BOUCHE P., RAPHAEL M. et al.
Polynévríte ayant révélé une L.M.C.
Nouv. Press. Méd., 1979, 8, 26, 2201-2202.
- 11 - BOUSSER J.
L.M.C., signes, évolution et physiopathologie.
Rev. Prat., 1973, 23, 45, 3937-3954.
- 12 - BRIERE J.
La Leucémie Myéloïde Chronique.
Concours Médical, 1978, 100, 32, 4971-4981.
- 13 - BRYON P.A., FIERE D. et REVÔL L.
Valeur pronostique de la fibrose médullaire dans la Leucémie Myéloïde Chronique.
Nouv. Rev. Franç. Hémat., 1975, 15, 303-304.
- 14 - BUCKNER C.D., STEWARD P., CLIFT R.A. and al.
Treatment of blastic transformation of chronic granulocytic leukemia by chemotherapy, total body irradiation and infusion of cry preserved autologous marrow.
Exp. Hemat., 1978, 6, 96-109.
- 15 - BUSSON A.
Leucémie Myéloïde Chronique chez l'enfant (à propos de 2 observations).
Thèse Méd., Besançon, 1975, n° 93.
- 16 - CANELLOS G.P., WHANG PENG J., SCHNIPPER L. et al.
Prolonged cytogenetic and hematologic remission of blastic transformation in chronic granulocytic leukemia.
Cancer, 1972, 30, 1, 288-293.
- 17 - CANELLOS G.P.
Reconstitution or resurrection of normal stem cells in chronic granulocytic leukemia.
New Engl. J. Med., 1979, 300, 7, 360-361.
- 18 - CAZIER-CLAUDE A.
Leucémie Myéloïde Chronique chez l'enfant (à propos d'une observation chez un enfant de 8 ans).
Rouen, 1974, 65 P. (Thèse Méd., Rouen, 1974, n° 336 d).
- 19 - CHAPTAL J., JEAN R., IZAIN P., BONNET H., NAVARRO M.
Leucémie Myéloïde Chronique de l'enfant (à propos de 4 observations).
Pédiatrie, 1963, 28, 6, 641-656.
- 20 - CHESSELS J.M., JANOSSY G., LAWLER S.D.
The Ph 1 chromosome in childhood leukaemia.
Brit. J. Haemat., 1979, 41, 25-41.

- 21 - CHOUCANE A.
Leucémie Myéloïde Chronique de l'enfant.
CU Villemin, 1974, 76 P. (Thèse Méd., Lariboisière-St-Louis, 1974, n° 175).

- 22 - CLOUGH V., GEARY C.G. et al.
Myélofibrosis in chronic granulocytic leukaemia.
Brit. J. Haemat., 1979, 42, 4, 515-526.

- 23 - COIFFIER B.
Progéniteurs granuleux. Leur place dans l'hématopoïèse. Intérêt de leur étude in vitro en pathologie.
Lyon Méd., 1980, 243, 7, 385-397.

- 24 - COIFFIER B., BRYON P.A., FIERE D., VIALA B.
CGL : early detection of metamorphosis with in vitro culture of granulocytic progenitors.
Bio médecine, 1980, 33, 96-98.

- 25 - COLEMAN M., SILVER R., PAJAK T. et al.
Combination chemotherapy for terminal phase of chronic granulocytic leukemia.
Cancer and Leukemia Group B studies.
Blood, 1980, 155, 1, 29-36.

- 26 - COMO R.M., GRAZE P.P.
Emergence of a cell line with extreme hypodiploidy in blast crisis of CML.
Blood, 1979, 53, 4, 707-711.

- 27 - CORBERAND J., ROBERT A., REGNIER C.P.
Leucémie Myéloïde Chronique de l'enfant (à propos d'une observation chez un enfant de 14 ans).
Rev. Méd. Toulouse, 1974, 10, 417-422.

- 28 - CRIST W.M., ABDEL RAJAB, MORENO H. et al.
Granulopoïesis in chronic myeloproliferative disorders in children.
Pediatrics, 1978, 61, 6, 889-893.

- 29 - CUNNINGHAM I., GEE T., DOWLING M. et al.
Results of treatment of Ph 1 chronic myelogenous leukemia with an intensive treatment regimen (L5 protocol).
Blood, 1979, 53, 3, 375 - 393.

- 30 - DAVID J., WOLF M.D., RICHARD T. et SILVER M.D.
Splénectomy in chronic myelogenous leukemia.
Ann. Int. Med., 1978, 89, 1, 684-689.

- 31 - DEBRAY J., POMMIER Y. et coll.
Les survies très prolongées de Leucémie Myéloïde Chronique. Revue de la littérature avec étude des facteurs pronostics à propos d'une observation d'une durée de 18 ans et demi.
Sem. Hop. Paris, 1980, 56, 7,8, 309-313.

- 32 - DE L'ESTANG DU RUSQUEC J.P.
Leucémie Myéloïde Chronique de l'enfant (à propos d'une observation).
Thèse Méd., Paris-Sud, 1978, n° 3882, 38 P.
- 33 - DESPREZ—CURELY J.P.
Lésions osseuses au cours des Leucémies Chroniques.
Encycl. Méd. Chir., Paris, Radio diagnostic I II, 1978, 31 192 D-10.
- 34 - DEVRED C., BENTATA J., DIEBOLD J., BERNADOU A., BILSKI-PASQUIER G.
La biopsie médullaire dans la Leucémie Myéloïde Chronique.
Sem. Hop. Paris, 1977, 53, 2, 119-131.
- 35 - DONEY K., BUCKNER C.D. and al.
Treatment of chronic granulocytic leukemia by chemotherapy, total body irradiation and allogeneic done marrow transplantation.
Exp. Hemat., 1978, 6, 96, 738-747.
- 36 - FEFER A., CHEEVER M.A. and al.
Disappearance of Ph 1 positive cells in four patients with chronic granulocytic leukemia after chemotherapy, irradiation and marrow transplantation from an identical twin.
New Engl. J. Med., 1979, 300, 7, 333-337.
- 37 - FRAISSE J., JAUBERT J., VASSELON M. et BRIZZARD C.P.
Etude cytogénétique en bandes R de 45 cas de Leucémie Myéloïde Chronique.
Nouv. Rev. Franç. Hémat., 1980, Suppl. vol. 22, communication C 62.
- 38 - GARDAIS J., FRANCOIS M., RONCERAY J.,
Occlusion du grêle révélatrice d'une transformation aigüe extramédullaire au cours de Leucémie Myéloïde Chronique.
Sem. Hop. Paris, 1976, 52, 4, 243-247.
- 39 - GASTAUT J.A., SEBAHOUN G. et coll.
Essai de polychimiothérapie dans le traitement des Leucémie Myéloïdes Chroniques.
Nouv. Rev. Franç. Hémat., 1979, suppl. vol. 21, communication R. 108.
- 40 - GILLY R., GERMAIN D.
La Leucémie Myéloïde Chronique de l'enfant, particularités cliniques et hématologiques (à propos de 6 observations).
Pédiatrie, 1958, 12, 6, 700-711.
- 41 - GOLDMAN J.M., CATOVSKY D. et GALTON D.
Reversal of blast cell crisis in chronic granulocytic leukemia by transfusion of stored autologous buffy coat cells.
Lancet, 1978, 1, 8061, 437-438.
- 42 - GOLDMAN J.M., CATOVSKY D. et JILL H.
Cryopreserved peripheral blood cells functioning as autografts in patients with chronic granulocytic leukemia in transformation.
Brit. Med. J. , 1979, 1, 1310-1313.

- 43 - GOLDMAN J.M.
Identical twinbone marrow transplantation for patients with leukemia and lymphoma.
Meeting of the European Bone Marrow Transplantation. St-MORITZ, april 13-16, 1980, Communication n° 44, (non publiée).
- 44 - GOLDMAN J.M.
Haemopoietic stem cell autografts for leukaemia.
Blut, 1980, 41, 71-79.
- 45 - GOLDMAN J.M., JOHNSON S.A., ISLAM A. et col.
Haematological reconstitution after autografting for chronic granulocytic leukaemia in transformation : the influence of previous splenectomy.
Brit. J. Haemat., 1980, 45, 223-231.
- 46 - GRAW R.G., SKEEL R.J. et CARBONE P.P.
Priapism in a child with chronic granulocytic leukemia.
J. Pediat., 1969, 74, 5, 788-790.
- 47 - GREENBERG B.R., IKEDA R.M. et LEWIS J.P.
Eradication of the intramedullary Ph 1. Positive cell line without accompanying improved survival in chronic myelogenous leukemia.
Cancer, 1978, 42, 5, 2115-2122.
- 48 - HAROUSSEAU J.L., SMADJA N., KRULIK M. et al.
Transformation lymphoblastique inaugurale d'une Leucémie Myéloïde Chronique. Etude clinique et cytogénétique d'un cas.
Sem. Hop. Paris, 1977, 53, 42, 2437-2444.
- 49 - HARRIS A.L.
Leukostasis associated with blood transfusion in acute myeloïd leukemia.
Brit. Med. J., 1978, 1, 1169-1171.
- 50 - HENIN D., SLABODSKY -BROUSSE N. et al.
Localisation cérébro-méningée dans la Leucémie Myéloïde Aigüe et les syndrômes myéloprolifératifs en acutisation. Etude histologique, cytologique, clinique chez 62 adultes.
Nouv. Presse Méd., 1979, 8, 751-754.
- 51 - HOPPIN E.C., LEWIS J.P.
Polycythemia rubra vera progressing to Ph 1 positive chronic myelogenous leukemia.
Ann. Int. Med., 1975, 83, 820-823.
- 52 - JACQUILLAT Q., CHASTANG Q., TANZER J. et al.
Facteurs de pronostic de la Leucémie Myéloïde Chronique (à propos de 798 observations).
Actual. Hématol., 1975, Masson et Cie, Paris, p 13- 25.

- 53 - JANOSSY G., WOODRUFF et al.
Relation of "lymphoid" phenotype and response to chemotherapy incorporating Vincristine—Prednisone in the acute phase of Ph 1 positive leukemia.
Cancer, 1979, 43, 2, 426-434.
- 54 - LAWLER S.D.
The cytogenetics of chronic granulocytic leukaemia.
Clin. Haematol., 1977, 6, 1, 55-75.
- 55 - LEBIEN T.W., HOZIER J. et al.
Origin of chronic myelocytic leukemia in a precursor of pre-B lymphocytes.
New Engl. J. Med., 1979, 301, 3, 144-147.
- 56 - LEONG S., SOKAL J. et GOMEZ G.A.
Circulating CFU-C in different stages of chronic myelogenous leukemia.
Canada Res., 1979, 39, 2704-2710.
- 57 - MAC KENNA L.L. et COLINS R.D.
Leukostasis (white cell thrombi) in leukemia.
Abstract. Blood, 1972, 40, 925.
- 58 - MATHE G., SCHWARZENBERG L. et al.
Splenectomy and karyotypic conversion in chronic myeloid leukaemia.
Lancet, 1979, 2, 8146, 793-794.
- 59 - MISSET J.L., VENUAT A.M., NEVAREZ L., MATHE G.
Crises blastiques révélatrices de Leucémie Myéloïde Chronique et simulant des Leucémies Aigües Primaires ou Leucémies Aigües Primaires à chromosome Ph 1.
Nouv. Presse. Med., 1977, 6, 2409-2412.
- 60 - MOORE M.A.S.,
In vitro culture studies in chronic granulocytic leukemia.
Clin. Hematol., 1977, 6, 97-111.
- 61 - MORA J.J., HERON J.F., L'HIRONDEL J.L., LOYAU G.
Lésions ostéolytiques au cours de la Leucémie Myéloïde Chronique.
Nouv. Press Méd., 1979, 8, 39, 3171.
- 62 - MOTOMURA S., OGI K., HORIE M.
Monoclonal origin of acute transformation of chronic myeloïd leukemia.
Acta. Haemat., 1973, 49, 300-305.
- 63 - MULLER-BERAT C.N., WANTZIN G.L. et al.
Agar culture studies of bone marrow, blood, spleen and liver in chronic myeloïd leukemia.
Leukemia Res., 1977, 1, 122-131.

- 64 - NAJMAN
Leucémie Myéloïde Chronique. Données nouvelles.
Concours Méd., 1976, 98, 1351-1357.
- 65 - OKUN D.B., TANAKA K.R.
Leukocyte Alkaline Phosphatase.
Amer. J. Hemat., 1978, 4, 293.
- 66 - OLICINI C.D., PETROU L. et al.
Different cell clones in bone marrow and spleen of a patient with chronic myelocytic leukemia in blast phase.
Cancer, 1978, 42, 6, 2707-2709.
- 67 - OSCIER D.G., GOLDMAN J.M., GALTOND A.G. et al.
Infusion of autologous buffy coat cells for chronic granulocytic leukemia in transformation.
Lancet, 1980, 2, 8189, 308.
- 68 - PEDERSEN B.
Spleen and relapse in chronic myeloïd leukaemia.
Scand. J. Haemat., 1979, 22, 5, 369-374.
- 69 - PHILIPPE N., TANZER J., RENAUD H., GERMAIN D.
Le caryotype en hématologie.
Med. Infant., 1979, 2, 211-240.
- 70 - PIQUET H.
Leucémie Myéloïde Chronique.
Encycl. Méd. Chir., Paris, Thérapeutique XI, 1976, 25408-B-20.
- 71 - PRIS J., LAUNAIS B., et al.
Leucémie Myéloïde Chronique avec chromosome Ph 1 compliquant l'évolution d'une maladie de Vaquez.
Nouv. Presse Méd., 1978, 7, 1114-1115.
- 72 - REVOL L., VIALA J.J., GUYON J.M.
A propos de la radiothérapie splénique dans la Leucémie Myéloïde, étude comparative avec la chimiothérapie.
Nouv. Rev. Franç. Hémat., 1975, 15, 245-249.
- 73 - RHODES C.A., ROBINSON W.A., ENTRINGER M.A.
Granulocyte colony forming units in CGL during stable, accelerated and blastic disease.
Proc. Soc. Exp. Bio. Med., 1978, 157, 337-341.
- 74 - RICHOUX F.
Leucémie Myéloïde Chronique de l'enfant (à propos de 3 observations).
Thèse Méd., CHU Créteil (Paris, Val de Marne), 1977, n° 3041, 61 P.

- 75 - RIVOALEN A. et XUANCHAT L.E.
Leucémie Myéloïde Chronique de l'enfant.
Méd. Infant., 1962, 7, 427-436.
- 76 - SANDBERG A.
The chromosomes in human cancer and leukemia.
NEW-YORK, ELSEVIER NORTH-HOLLAND, 1980, 448 P.
- 77 - SCHILLING R.F. et CROWLEY J.J.
Prognostics signs in Chronic Myelocytic Leukemia.
Amer. J. Hemat., 1979, 7, 1-10.
- 78 - SCHWARTZ et CANELLOS G.P.
Hydroxyurea in the management of the hematologic complications of
chronic granulocytic leukemia.
Blood, 1975, 46, 1, 11-15.
- 79 - SINGER J.W., FIALKOW P.J. et al.
Chronic Myelocytic Leukemia : failure to detect residual normal
committed stem cells in vitro.
Blood, 1979, 53, 2, 264-268.
- 80 - SINGH V.P., DUBE B. et al.
Extramedullary blastic transformation in remission phase of chronic
granulocytic leukaemia.
Association of Physicians of India. J., 1978, 26, 1177-1179.
- 81 - SMALLEY R.V., VOGEL J., HUGULEY et al.
Chronic granulocytic leukemia : cytogenetic conversion of the bone
marrow with cycle-specific chemotherapy.
Blood, 1977, 50, 107-113.
- 82 - SOKAL J.E.
Evaluation of survival data for chronic myeloïd leukaemia.
Amer. J. Haemat., 1976, 1, 493-500.
- 83 - SOKAL J.E., AUNGST C.W., GRACE J.T.
Immunotherapy in well controled chronic myeloïd leukemia.
New Yord State J. Med., 1973, 73, 1180-1185.
- 84 - SPIERS A.S.D.
The treatment of chronic granulocytic leukaemia.
Brit. J. Haemat., 1976, 32, 291-298.
- 85 - SPIERS A.S.D.
Metamorphosis of chronic granulocytic leukaemia. Diagnostic. Classi-
fication and management.
Brit. J. Haemat., 1979, 41, 1-7.

- 86 - SPIERS A.S.D.
Chronic granulocytic leukaemia, clinical course, blood and bone marrow after chemotherapy and splenectomy.
Haematologica, 1979, 64, 5, 617-634.
- 87 - SPITZER G., VERMA D.S., DICKE K.A.
Culture studies in vitro in human leukaemia.
Sem. Haemat., 1978, 15, 4, 352-375.
- 88 - STRYCKMANS P.A., DEBUSSCHER L., COLLARD E.
Cell kinetics in chronic granulocytic leukemia.
Clin. Hematol., 1977, 6, 1, 21-37.
- 89 - SUIGNARD Y.
Leucémie Myéloïde Chronique de l'enfant (à propos de 5 observations).
Thèse Méd., Brest, 1978, n° 297, 98 P.
- 90 - TANZER J., JACQUILLAT C., WEIL M. et al.
Traitement de la Leucémie Myéloïde Chronique.
Rev. Prat., 1973, 23, 45, 3997-4010.
- 91 - VERNANT J.P., RODET M., ROCHANT H. et al.
Succès d'une allogreffe de moëlle après retour à la phase chronique d'une transformation aigüe de Leucémie Myéloïde Chronique. Disparition du Ph 1.
Nouv. Rev. Franç. Hémat., 1980, suppl. vol. 22, communication C 62.
- 92 - WALTERS T.R., MINOWADA et al.
Chronic Myelocytic Leukemia terminating in blast cell crisis with lymphoblastic characteristics.
Pediatrics, 1978, 62, 5, 795-800.
- 93 - WOODRUFF R.K., MALPAS J.S., WRIGLEY P.F.M. et al.
Lymphoid blast crisis in chronic myeloïd leukaemia.
Brit. Med. J., 1977, 2, 1303-1304.

LISTE DES ABBREVIATIONS

Alb	= Albumine
BM	= Biopsie Médullaire
Dr	= Docteur
HU	= Hydroxyurée
L.M.C.	= Leucémie Myéloïde Chronique
MET	= métamorphose
N	= normal
NFp	= Numération Formule et Plaquettes
GR	= Globules rouges
GB	= Globules blancs
Hb	= Hémoglobine
PN	= Polynucléaire neutrophile
PE	= Polynucléaire éosinophile
PB	= Polycucléaire Basophile
P.A.L.	= Phosphatases Alcalines Leucocytaires
Ph 1	= Philadelphie
pg/l	= picogramme/litre
PL	= ponction lombaire
Pr	= Professeur
T	= Témoin
t d t	= terminal desoxynucleotidyl transferase
TS	= temps de saignement
Unités =	
	Hb = g/l = gramme/litre
	GR = 10^{12} /l = T/l = Tera/litre
	GB et plaquettes = 10^9 /l = G/l = Giga/litre
>	= supérieur
<	= inférieur

T A B L E D E S M A T I E R E S

=====

DEDICACE - REMERCIEMENTS

INTRODUCTION

PREMIERE PARTIE :

Chapitre I : PRESENTATION DES 8 OBSERVATIONS.....	2
Chapitre II : SYNTHESE DES 8 OBSERVATIONS.....	56

DEUXIEME PARTIE : Etude de la L.M.C. de l'enfant selon la littérature. 61

Chapitre I : PHYSIOPATHOLOGIE..... 62

A - LA CELLULE SOUCHE TOTIPOTENTIELLE..... 62

B - APPORT DE LA CULTURE DE PROGENITEURS GRANULEUX..... 63

1° - Principe et buts

2° - Méthodes et techniques

3° - Résultats comparatifs de différents auteurs

4° - Rôle dans les greffes

C - CINETIQUE, CELLULAIRE ET GRANULOPOIESE DANS LA L.M.C..... 65

1° - Mécanismes de l'élévation du nombre des cellules
granuleuses

2° - Régulation de la granulopoïèse normale et dans la LMC

3° - Fonctions cellulaires des granuleux

4° - Rôle de la rate dans la granulopoïèse

D - APPORT DU CARYOTYPE..... 67

1° - Morphologie du chromosome Ph 1

2° - Localisation

3° - Anomalies additionnelles

4° - Valeur diagnostique et spécificité du Ph 1

5° - Nature et origine du Ph 1

Chapitre II : SIGNES CLINIQUES ET DIAGNOSTIC DE LA L.M.C.....	71
1° - Etiologie	
2° - Clinique	
3° - Diagnostic positif	
4° - Complications observées en phase chronique	
5° - L.M.C. à Ph 1 négatif	
6° - Diagnostic différentiel	
Chapitre III : EVOLUTION.....	78
A - PHASE CHRONIQUE.....	78
B - METAMORPHOSE.....	79
1° - Définition	
2° - Epidémiologie	
3° - Diagnostic	
4° - Classification	
C - TRANSFORMATION BLASTIQUE.....	81
1° - Moment d'apparition	
2° - Lieux de survenue	
3° - Aspects cytologiques des blastes - Conséquences thérapeutiques	
4° - Clinique et diagnostic	
5° - Evolution	
Chapitre IV : PRONOSTIC.....	86
A - REVUE DE LA LITTERATURE.....	86
1° - Durée de survie	
2° - Facteurs de pronostic	
B - FACTEURS PRONOSTICS RETENUS DANS CETTE ETUDE.....	89
1° - Facteurs retenus	
2° - Analyse des observations	
Chapitre V : TRAITEMENT.....	94
A - RAPPEL DES BASES ACTUELLES DU TRAITEMENT.....	94
B - RAPPEL DES TRAITEMENTS TRADITIONNELS.....	94
1° - Phase chronique	
2° - Phase d'acutisation	

C - THERAPEUTIQUES RECENTES A VISEE CURATIVE.....	97
1° - Phase chronique.....	97
a. Chimiothérapie	
b. Immunothérapie	
c. Greffe de moëlle allogénique	
2° - Phase de métamorphose.....	100
3° - Transformation blastique.....	101
a. Greffe de moëlle allogénique à partir de donneurs HLA compatibles	
b. Greffe de moëlle à partir de jumeaux vrais	
c. Greffe de moëlle autologue	
d. Greffe de cellules souches circulantes autologues	
Proposition d'une conduite à tenir	
CONCLUSIONS.....	105
BIBLIOGRAPHIE.....	107
LISTE DES ABREVIATIONS.....	116
TABLE DES MATIERES.....	117

I. C. VAUBECOUR
l'imprimerie des étudiants lyonnais
11 et 13 Rue Vaubecour
LYON 69002 - Tél. 42 - 45 - 85

I. C. VAUBECOUR
l'imprimerie des étudiants lyonnais
11 et 13 Rue Vaubecour
LYON 69002 - Tél. 42 - 45 - 85